UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1971 N° 212

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES HEMORRAGIES DIGESTIVES DECLENCHEES PAR L'ASPIRINE

Interêt du test de transformation blastique

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

présentée et soutenue publiquement en Novembre 1971

par

Françoise GOULLEY

Membres du Jury :

- MM. le professeur A. RIBET, Président
- J. DUCOS, Y. LE TALLEC, J. ESCAT, Assesseurs
- J. P. PASCAL, Suppléant

Imprimerie SAN JOSÉ, 20, rue Michel de Montaigne - TOULOUSE

GOULLEY (Françoise)

Contribution à l'Etude des Hémorragies Digestives déclenchées par l'Aspirine.

Intérêt du test de transformation blastique.

Toulouse - Imprimerie San José Novembre 1971 - In-8° (72 pages).

(Thèse Médecine Toulouse, 1971, N° 212.)

GOULLEY (Françoise)

Contribution à l'Etude des Hémorragies Digestives déclenchées par l'Aspirine.

Intérêt du test de transformation blastique.

Toulouse - Imprimerie San José Novembre 1971 - In-8° (72 pages).

(Thèse Médecine Toulouse, 1971, N° 212.)

GOULLEY (Françoise)

Contribution à l'Etude des Hémorragies Digestives déclenchées par l'Aspirine.

Intérêt du test de transformation blastique.

Toulouse - Imprimerie San José Novembre 1971 - In-8° (72 pages).

(Thèse Médecine Toulouse, 1971, N° 212.)

GOULLEY (Françoise)

Contribution à l'Etude des Hémorragies Digestives déclenchées par l'Aspirine.

Intérêt du test de transformation blastique.

Toulouse - Imprimerie San José Novembre 1971 - In-8° (72 pages).

(Thèse Médecine Toulouse, 1971, N° 212.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546526_0076

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

des hémorragies digestives déclenchées par l'aspirine

(Intérêt du test de transformation blastique)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1971 N° 212

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES HEMORRAGIES DIGESTIVES DECLENCHEES PAR L'ASPIRINE

Interêt du test de transformation blastique

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

présentée et soutenue publiquement en Novembre 1971

par

Françoise GOULLEY

Membres du Jury

MM. le professeur A. RIBET,	Président
J. DUCOS, Y. LE TALLEC, J. ESCAT	Assesseurs
J. P. PASCAL	Suppléant

Imprimerie SAN JOSÉ, 20, rue Michel de Montaigne - TOULOUSE

UNIVERSITE PAUL SABATIER

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

DIRECTION DE L'UNIVERSITE

M. LARENG	Président de l'Université
M. MATHIS	Vice-Président
M. MONNIER	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN
M. ENJALBERT	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL

HONORARIAT

M. LAZORTHES	Doyen honoraire
M. CALVET	Doyen honoraire
M. BRUSTIER	Doyen honoraire
M. VALLOIS	Professeur honoraire
M. TAPIE	Professeur honoraire
M. DELAS	Professeur honoraire
M. RISER	Professeur honoraire
M. BUGNARD	Professeur honoraire
M. VINCENT	Professeur honoraire
M. MOREL	Professeur honoraire
M. BOUISSET	Professeur honoraire
M. CALMETTES	Professeur honoraire
M. THOMAS	Professeur honoraire
M. LAGROT	Professeur honoraire
Mme DULUCQ	Professeur honoraire

PROFESSEURS

M. DARDENNE	Clinique Médicale et Cardiologique	Purpan	M. FABRE Jacques	Anatomie Pathologique	Purpan
M. GADRAT	Clinique Médicale Sud	Purpan	.....	Anatomie Appliquée	.....
M. FICAT	Clinique Chirurgicale	Rangueil	M. LARENG L.	Anesthésie et Réanimation	Purpan
M. POULHES	Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	Rangueil	Mme ENJALBERT	Bactériologie	Rangueil
M. GRIMOUD	Clinique Chirurgicale B et du Cancer	Purpan	M. AUVERGNAT	Biophysique Médicale A	Purpan
M. PASQUIE	Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	Purpan	M. BRU	Byophysique Médicale B	Rangueil
			M. CALAZEL	Cardiologie Clinique et Expérimentale	Rangueil
M. RIEUNAU	Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	Purpan	M. VALDIGUIE P.	Chimie Biologique	Rangueil
			M. MARQUES	Electro-Radiologie	Rangueil
M. ENJALBERT	Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	Rangueil	M. BROUSSY Jean	Embryologie Générale	Purpan
M. BAZEX	Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	Purpan	M. RUFFIE Jacques	Hématologie	Purpan
			M. BIMES	Histologie	Rangueil
M. LHEZ	Clinique des maladies des voies urinaires	Purpan	.....	Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	.....
M. ARMENGAUD	Clinique des Maladies Infectieuses	Purpan			
M. SOREL	Clinique Médicale Infantile et Puériculture	Rangueil	M. MONNIER	Hygiène et Médecine Sociale	Purpan
			M. DUCOS	Immunologie	Purpan
M. BARDIER	Clinique Médicale de la première enfance	Purpan	M. PLANQUES	Médecine Légale et Médecine du Travail	Purpan
M. LAZORTHES G.	Clinique de Neuro-Chirurgie	Rangueil			
M. GERAUD	Clinique Neurologique et Psychiatrique	Rangueil	M. DAMBRIN	Pathologie Chirurgicale	Purpan
M. PONTONNIER	Clinique Obstétricale	Rangueil	M. SENDRAIL	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	Rangueil
M. CADENAT	Clinique Odonto-Stomatologique	Rangueil			
M. DEODATI	Clinique Ophtalmologique	Rangueil	M. RIBAUT	Pathologie Médicale	Purpan
M. CALVET	Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	Purpan	M. LAPORTE Yves	Physiologie	Rangueil
			M. BAISSET	Physiologie Appliquée et Pharmacologie	Rangueil
M. DELAUDE	Clinique de Pneumo-phtisiologie	Purpan	M. LAPORTE Jacques	Séméiologie et Clinique Médicale	Purpan
M. RUFFIE René	Clinique Rhumatologique	Purpan	M. DARNAUD	Thérapeutique	Rangueil
M. MONROZIES	Accouchement et Obstétricie Sociale	Purpan			
M. BASTIDE	Anatomie	Purpan			

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M. GUILHEM	Histologie et Embryologie	Rangueil	M. BOULARD	Pathologie Médicale	Purpan
M. BOUISSOU	Anatomie Pathologique	Rangueil	M. MONTASTRUC	Physiologie	Rangueil
M. DOUSTE-BLAZY	Biochimie Médicale	Rangueil	M. BESSOU	Physiologie	Purpan
M. PLANEL	Histologie et Embryologie	Purpan	M. MIGUERES	Pneumo-Phtisiologie	Rangueil
M. CLAUX	Oto-Rhino-Laryngologie	Rangueil			

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. FABRE Jean	Anatomie Pathologique	Purpan	M. BOLLINELLI	Médecine Générale et Thérapeutique	Purpan
Mme LARENG M.B.	Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Purpan	M. ARLET	Médecine Générale	Rangueil
M. VALDIGUIE Pierre	Biochimie Médicale	Rangueil	M. DALOUS	Pédiatrie	Purpan
M. ESTRADE	Carcinologie	Purpan	M. ESPAGNO Jacques	Neuro-Chirurgie	Purpan
M. GEDEON	Chirurgie Générale	Rangueil	M. GAYRAL	Psychiatrie	Purpan
M. SARRAZIN	Chirurgie Générale	Rangueil	M. SUC	Médecine Générale Thérapeutique	Rangueil
M. ESCHAPASSE	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	Purpan	M. REGNIER	Pédiatrie	Purpan
M. PONS	Electro-Radiologie	Purpan	M. RIBET	Médecine Générale	Rangueil
M. ROULLEAU	Electro-Radiologie	Rangueil			

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. JUSKIEWENSI	Anatomie et Organogénèse	Rangueil	M. LE TALLEC	Médecine Interne	Rangueil
M. VIRENQUE C.	Anésthésiologie	Rangueil	M. GREZES-RUEFF	Médecine Légale	Purpan
Mme DIDIER	Bcatériologie-Virologie	Rangueil	M. CONTE Jean	Nephrologie	Purpan
M. REGIS	Biophysique	Rangueil	M. LAZORTHES Y.	Neurochirurgie	Rangueil
M. GUIRAUD R.	Biophysique	Purpan	M. UTHEZA Guy	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	Rangueil
M. BOUNHOURE	Cardiologie	Rangueil			
M. ESCAT Jean	Chirurgie Générale	Rangueil	M. LARROUY	Parasitologie	Purpan
M. COSTAGLIOLA	Chirurgie Générale	Purpan	M. ROCHICCIOLI	Pédiatrie Génétique Médicale	Rangueil
M. PUEL	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	Rangueil	M. ALBAREDE J.L.	Pneumo-Phtisiologie	Purpan
M. DUPRE	Dermatologie, Vénéréologie	Rangueil	M. JOVER	Pneumo-Phtisiologie	Rangueil
M. PONTONNIER Georges	Gynécologie et Obstétrique	Rangueil	M. GERAL J.P.	Physiologie	Rangueil
M. SOLEILHAVOUP	Histologie, Embryologie, Cytogénétique	Rangueil	M. PAGES B.	Physiologie	Purpan
M. BIERME R.	Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	Rangueil	M. COMBES P.	Radiologie	Purpan
			M. FOURNIE A.	Rhumatologie	Purpan
M. RASCOL	Médecine Générale	Purpan	M. DENARD	Thérapeutique	Purpan
M. BES	Médecine Générale et Thérapeutique	Rangueil	M. SALVADOR M.	Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	Purpan
M. FEDOU R.	Médecine Interne	Purpan			
M. PUJOL	Médecine du Travail		M. PONTONNIER Francis	Urologie	Purpan

AGREGES

M. GAUBERT	Chirurgie Générale	Purpan
M. BEC	Ophtalmologie	Purpan

AGREGES LIBRES

M. SOUQUET	Chirurgie Générale	Purpan	M. DIEULAFE	Pathologie Chirurgicale	Rangueil
M. GLEIZES	Pathologie Expérimentale	Purpan	M. ESPAGNO G.	Obstétrique	Rangueil

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. LABOUCARIE	Psychiatrie	Purpan

ADMINISTRATION

M. PRINEAU J.P.	Secrétaire Général de l'Université

A MON MARI

A MON FILS

A MON PERE ET A MA MERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. RIBET

Professeur de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait le très grand honneur de nous confier ce travail et d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien recevoir l'hommage respectueux de toute notre gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur J. DUCOS

Professeur d'Immunologie
Biologiste des Hôpitaux
Chevalier de l'Ordre du Mérite National

Monsieur le Professeur Y. LE TALLEC

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur J. ESCAT

Maître de Conférence Agrégé de Chirurgie Générale
Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Docteur J.-P. PASCAL

Chargé de Cours à la Faculté

Qui ont bien voulu accepter d'être nos juges.

Nous les prions d'agréer notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur DUFFAUT
Chef de Clinique Médicale

Que nous remercions pour son amitié et l'aide précieuse apportée à la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Docteur COLOMBIES
Biologiste des Hôpitaux
Chef de Service au Centre Régional
de Transfusion Sanguine

A Madame MOUNIE

Leur aide nous fut très précieuse et nous les en remercions.

A Monsieur le Docteur LOUIS

Nous tenons à remercier également :

Tous les membres du Groupe de Recherche de Gastroentérologie animé par le Professeur RIBET, avec qui nous avons eu le plaisir de travailler.

Tous nos amis de la Clinique Médicale Sud où la plus grande partie des observations ont été recueillies.

PLAN

Première partie : LES HEMORRAGIES DECLENCHEES PAR L'ASPIRINE.

Rappel historique.

I. — **Fréquence des hémorragies dues à l'aspirine.**

A) Méthodologie.
1 - Choix des malades.
2 - Les différents problèmes posés.

B) Les faits observés.
1 - Les hémorragies imputables à l'aspirine.
2 - Aspirine et lésion préexistante.

C) Conclusion.

II. — **Les lésions dues à l'aspirine et leur spécificité.**

A) Les réactions locales.
1 - Les altérations de la muqueuse.
2 - Les altérations du mucus.

B) Les réactions générales.

C) Spéficité des lésions.

III. — **Rôle de l'aspirine.**

A) Présentation et mode d'administration.
1 - Présentation.
2 - Les modalités d'administration.

B) Mécanisme d'action de l'aspirine.
1 - Facteurs associés.
2 - Hypothèses d'action.

Conclusion.

Deuxième partie : ETUDE EXPERIMENTALE.
Introduction.

I. — **Moyens d'étude.**

A) Malades.

B) Tests de transformation blastique.

II. — **Résultats.**

A) Malades.

B) Témoins.

III. — **Discussion.**

Conclusions générales.
Bibliographie.

INTRODUCTION

A l'origine de la découverte de l'aspirine on retrouve l'écorce de saule blanc qui était utilisée comme fébrifuge. En 1827, un pharmacien français Leroux en isole le principe actif : la salicine. Puis c'est la découverte de l'acide salicylique utilisé pour traiter le rhumatisme articulaire aigu, et les premiers essais de synthèse de l'acide acétylsalicylique. Mais ce n'est qu'en 1899 que l'acide acétylsalicylique préparé par Dreser, est commercialisé en Allemagne par la firme Bayer sous le nom d'aspirine.

Depuis trois quarts de siècles se sont écoulés et on ne connaît pas encore tous les pouvoirs de cette drogue. Les principales actions de l'aspirine : analgésique, antipyrétique et antiinflammatoire sont largement utilisées et elles lui ont conféré une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique.

Cependant, depuis quelques années de nombreuses publications font apparaître certains incidents digestifs qui lui seraient imputables. L'acide acétylsalicylique serait capable de déclancher des hémorragies au niveau de la muqueuse gastrique en dehors de toute lésion préexistante. On connaissait ses effets secondaires comme les brûlures gastriques, la réactivation d'ulcère et de ce fait on évitait de la prescrire chez les sujets ayant une tendance hémorragique : ulcéreux, cirrhotiques ou malades sous anticoagulants.

Actuellement ces faits semblent mieux connus, mais malgré de nombreuses études faites à ce sujet, le mécanisme d'action de l'aspirine dans les lésions hémorragiques reste encore en partie obscur.

Notre étude a pour but de préciser cette action hémorragique de l'aspirine. Dans une première partie nous étudierons les lésions déclanchées et le rôle de ce médicament dans le déterminisme de ces hémorragies digestives. Dans une deuxième partie nous présenterons une étude expérimentale effectuée chez des malades hospitalisés pour des saignements survenant après absorption d'aspirine, et les résultats des tests de transformation blastique pratiqués chez ces malades afin de mettre en évidence une hypersensibilité à cette drogue.

PREMIERE PARTIE

Les hémorragies déclenchées par l'aspirine

RAPPEL HISTORIQUE

Ce n'est que 45 ans après l'introduction de l'aspirine en thérapeutique, que Douthwaite le premier, en 1938, fait la relation entre un cas d'hémorragie gastro-intestinale et la prise d'acide acétylsalicylique.

On connaissait certaines manifestations d'intolérance à cette drogue, telle que le pyrosis et des douleurs épigastriques qui étaient attribuées à l'irritation de la muqueuse gastrique par l'acide salicylique. Pour étudier ces effets sur la muqueuse gastrique, Douthwaine et Lintott (16) font alors une série de gastroscopies chez des sujets à qui ils ont fait absorber de l'aspirine. Ils observent des réactions variées allant de la simple hypérémie à l'hémorragie muqueuse et dans certains cas, ils trouvent une légère réaction locale autour d'une particule de salicylate. Ils concluent à un effet irritatif, par contact de particules solides d'aspirine avec la muqueuse.

Ces travaux gastroscopiques sont ensuite poursuivis et confirmés par Hurst et Lintott (23) en 1939. Cependant en 1940 Paul (43) étudie 230 malades et ne trouve aucun cas de gastrite aiguë ni modification muqueuse notable après absorption d'acide acétylsalicylique. Wolf et Wolff(58) étendent sur une fistule gastrique de l'aspirine en poudre sans provoquer d'irritation. Puis Caravati et Cosgrove (8) en 1946 ne trouvent eux non plus aucune anomalie de la muqueuse gastrique chez 20 malades ayant reçu une thérapeutique orale ou intra-veineuse.

Par contre en 1955 Muir et Cossar (40) étudient les effets de l'aspirine soluble et insoluble sur la muqueuse gastrique de malades partiellement gastrectomisés. Ils trouvent chez l'un d'eux, enchassée dans la muqueuse, une demi-tablette d'aspirine entourée d'une zone d'œdème et d'hypérémie, plus fréquemment ils trouvent une ulcération aiguë sous-jacente à la particule non dissoute.

Brown et Mitchell (7) en 1956, trouvent 70 % de cas de prise d'aspirine chez des malades ayant un ulcère peptique et hospitalisés pour hémorragie gastro intestinale massive.

Puis Muir et Cossar (40), Schneider (51), Lange (29), Stubbe (52) et plus tard en 1961 Winkelman et Summerskill (57) recherchent des hémorragies occultes après la

prise de salicyclés, et tous, utilisant soit la réaction à la benzidine, soit le marquage des hématies au chrome 51, trouvent une incidence plus grande de réactions positives après aspirine que dans les groupes témoins.

Depuis, les hémorragies induites par l'aspirine ont fait l'objet de nombreuses recherches : Weiss (56) et coll., Grossman (21) en 1961, Wood (59), Stubbe (53), en 1962, Langman (30) en 1964, puis Croft et Wood (13) en 1967. Ces derniers déclarèrent la reproductibilité pour chaque individu de l'augmentation de saignements occultes après l'aspirine.

Plusieurs mécanismes ont été invoqués pour la production de ces hémorragies, l'action locale directe a été précisée par Davenport (15) en 1967 ; un effet général sur la coagulation sanguine a été étudié par Zucker (60), Mondhiry (39) en 1970 ; on a aussi évoqué un effet adrenocorticotrope [Cronheim et coll. (14) 1952] ainsi que la possibilité d'un mécanisme allergique [Warthin (55) en 1954, Blamoutier (6) en 1960].

De plus l'intervention de facteurs associés, comme le stress, l'infection, l'alcool, le tabac, la carence en vitamine C étudiée par Jennings (25), Goulston et Cooke (20), Russel (48), prend une grande part à ces mécanismes.

Actuellement et malgré les résultats contradictoires de Paul, Wolf, Caravati et Cosgrove, il est admis que les composés salicylés sont des agents agressifs pour la muqueuse gastrique, et des études épidémiologiques faites par Langman (30) en 1970 ont établi une relation étroite entre la consommation d'aspirine et les hémorragies aiguës.

I. — FREQUENCE DES HEMORRAGIES DUES A L'ASPIRINE

L'étude des hémorragies induites par l'aspirine, si elle comporte l'observation des lésions produites, ne peut être dissociée de l'étude même des malades. Il est donc nécessaire de séparer les malades en groupes et de se rapporter constamment aux résultats donnés par les sujets témoins.

A. — METHODOLOGIE

Avec ce qu'elle comporte d'arbitraire et de définitif, cette sélection va entraîner un certain nombre de problèmes de validité des groupes.

1. — CHOIX DES MALADES

Il doit être précédé de l'interrogatoire soigné de chaque malade, ce qui exclut donc les sujets inconscients ou peu coopérants.

Un échantillonnage important et varié est nécessaire : pour cela il faut des malades des deux sexes et avec une échelle d'âge la plus grande possible. On note avec précision les affections dont ils souffrent et leurs symptômes.

Dans la plupart des publications les malades sont divisés en deux catégories :

— **des groupes témoins,** n'ayant eu aucune hémorragie gastro-intestinale et souffrant de troubles non digestifs, par exemple les affections rhumatologiques dégénératives (l'idéal serait des sujets en bonne santé).

— **des groupes tests,** ayant présenté une hématemèse ou un melaena. Parmi ces derniers on sépare les malades avec ulcère aigu ou chronique, gastrique ou duodenal.

Ainsi dans chaque groupe on étudie le pourcentage de prise d'aspirine. D'une autre manière, on peut étudier la fréquence des hémorragies chez des malades qui ont pris de l'acide acétylsalicylique et ceux qui n'en ont pas pris.

2. — LES DIFFERENTS PROBLEMES POSES

Tous les auteurs qui ont étudié les rapports entre les hémorragies digestives et la prise de drogues salicylées s'accordent pour reconnaître les difficultés liées au choix des malades et à leur interrogatoire.

Il est en effet extrêmement difficile de déterminer la prise réelle d'aspirine. Bien souvent le malade ne se souvient pas en avoir absorbé, la prise d'aspirine est considérée par beaucoup de personnes comme un fait négligeable, et la vente libre de ce produit ne permet aucun contrôle.

De plus les médications contenant de l'acide acétylsalicylique sont très nombreuses et, étant commercialisées

sous des appellations diverses ne mettant pas en évidence la composante salicylée, le malade ignore souvent qu'il a absorbé de l'aspirine.

D'autre part, d'après Langman (30), les résultats peuvent varier suivant la période de temps pendant laquelle les malades disent avoir consommé de la drogue, période variant de 6 heures à 2 semaines avant l'hospitalisation.

Pour limiter ce problème, après un interrogatoire soigné, beaucoup d'auteurs ne cherchent à préciser la prise d'aspirine que pendant la semaine précédant l'hémorragie.

Un autre problème est posé par la motivation de la prise salicylée : bien souvent il s'agit de malaises variés, infection, arthrite, dyspepsie, insomnie, et, en particulier, des maux de tête (18).

Jennings (25) qui a étudié les différents symptômes traités par l'aspirine, s'est aperçu qu'une grande partie de ces malaises étaient d'origine gastrique : dyspepsie nerveuse et organique, ainsi que les plus sévères douleurs de l'ulcère duodenal chronique.

Par ailleurs Langman pense que certains malades pourraient avoir pris de l'aspirine pour apaiser les premiers symptômes de l'hémorragie, ce qui nous conduit à l'erreur de considérer dans ce cas, l'acide acétysalicylique comme un facteur précipitant.

En conclusion, la nécessité de séparer les malades en différents groupes peut entraîner certaines erreurs. En particulier, il est très difficile d'obtenir des groupes témoins valables car on n'a aucun contrôle possible de la prise d'aspirine, d'autre part on prend des groupes témoins sans hémorragie, mais on a pu inclure aussi des malades ayant des hémorragies occultes ou susceptibles de saigner [Langman (30)].

B. — **LES FAITS OBSERVES**

L'agressivité des composés salicylés pour la muqueuse gastrique se traduit bien souvent par un pyrosis ou des douleurs épigastriques, mais, l'observation de manifestations hémorragiques n'est pas un fait exceptionnel.

1. — LES HEMORRAGIES IMPUTABLES A L'ASPIRINE

Il paraît évident que l'aspirine puisse faire saigner un ulcère existant, cependant elle peut aussi provoquer des lésions hémorragiques sur une muqueuse gastrique intacte.

On rencontre deux sortes de manifestations : des hémorragies macroscopiques ou des saignements occultes.

a) **Les hémorragies apparentes.**

En 1938 Douthwaite rapportait six cas d'hématémèse et melaena massifs après injection de salicylés, se produisant en l'absence de lésion évidente. De même Brown et Mitchell (7) avaient rencontré de nombreux cas d'hémorragie gastro-intestinale abondante.

Cependant d'après Langman (30), l'aspirine ne provoquerait des hémorragies importantes que lorsqu'elle se trouve associée à d'autres facteurs.

Récemment, Levrat (35), sur 77 hémorragies déclenchées par l'aspirine, n'a observé aucune évolution mortelle.

Actuellement tous les auteurs s'accordent pour dire que ces saignements, rapidement résolutifs, n'ont pas un caractère excessif de gravité.

b) **Les hémorragies occultes.**

On sait depuis longtemps que les salicylés provoquent des pertes de sang occultes. Celles-ci peuvent être mises en évidence soit par des réactions chimiques à la benzidine dans les selles, soit après marquage des hématies par le chrome 51 par la recherche de la radioactivité des matières fécales.

De nombreux auteurs ont étudié ce phénomène en utilisant la méthode au chrome 51 qui est beaucoup plus fidèle (4, 13, 20). La plupart d'entre eux trouvent qu'environ 70 % des sujets sains ou malades ont des hémorragies occultes après aspirine. Ces pertes de sang sont inférieures à 1,7 ml/j chez les sujets témoins et elles peuvent augmenter jusqu'à 12 ml/j après la prise salicylée.

D'après Beeken (4) cette drogue augmente les pertes fécales de sang chez 48 sur 50 sujets normaux.

Les saignements peuvent être importants, en effet, Wood (59), Stubbe (52), et d'autres auteurs (4, 12, 25), rapportent des cas d'anémie hypochrome consécutive à ces hémorragies occultes. Ces anémies se rencontrent après consommation prolongée d'aspirine et plus fréquemment chez la femme en période menstruelle car la réserve ferrique est alors diminuée.

2. — ASPIRINE ET LESION HEMORRAGIQUE PREEXISTANTE

L'association entre la prise d'aspirine et les lésions gastriques a fait l'objet de nombreux rapports : cette drogue augmente de façon certaine les hémorragies dans la plupart des cas.

a) **Augmentation de fréquence des hémorragies.**

Les malades ayant une muqueuse gastrique lésée saignent plus volontiers après aspirine que les sujets normaux. Dans leurs travaux Weiss et coll. (56) trouvent que les malades avec ulcère peptique sont plus sensibles aux salicylés, de même que les sujets avec de légères modifications muqueuses ou gastrites partielles.

Pour Walman, Parry et Coghill (54), l'aspirine est un facteur précipitant de l'hémorragie dans les ulcères peptiques aigus et chroniques. De même Levrat et Lambert (34), ont observé que les ulcéreux étaient particulièrement sensibles à ce médicament et que celui-ci provoquait des hémorragies en modifiant la lésion initiale ou en déclenchant une gastrite diffuse.

Et pour Langman et coll. (31), la gastrite chronique, particulièrement quand elle est atrophique prédisposerait la muqueuse aux érosions aiguës induites par les composés salicylés.

b) **Diminution des hémorragies.**

D'après les travaux de Croft et Wood (13) qui étudient les facteurs modifiant la sensibilité aux hémorragies occultes, les malades présentant une achlorhydrie et surtout ceux avec gastrite atrophique seraient moins sensibles à l'aspirine que les sujets normaux (insensibilité dans 50 % des cas) ce qui controverse les travaux de Langman.

En définitive, il ressort de tous ces travaux que d'une part, l'aspirine provoque régulièrement des saignements

occultes chez la plupart des sujets, et d'autre part elle déclenche des hémorragies ou augmente leur fréquence, lorsqu'il existe sur la muqueuse une altération même minime.

C. — CONCLUSION

Lorsqu'on recherche, chez des malades ayant présenté une hémorragie gastro-intestinale, s'il y a eu consommation d'aspirine, la réponse est affirmative dans 69 % des cas pour Parry et Wood (42) [une incidence voisine est rtouvée par d'autres auteurs (25,54)], alors que dans les groupes témoins, la prise de la drogue est beaucoup plus faible. Ces résultats montrent une association réelle entre l'ingestion de salicylés et les hémorragies digestives aiguës, mais la difficulté à obtenir des groupes témoins satisfaisants et à déterminer de façon précise la prise d'aspirine ne permet pas d'établir des conclusions plus précises.

Cependant, alors que l'acide acétylsalicylique peut être considéré comme un facteur causal ou déclenchant des hémorragies, il reste à savoir s'il provoque des lésions particulières et spécifiques sur la muqueuse gastro-intestinale.

II. — LES LESIONS DUES A L'ASPIRINE ET LEUR SPECIFICITE

Depuis Douthwaite qui avait fait les premières études gastroscopiques de ces lésions, puis Muir et Cossar qui décrivaient une gastrite érosive extrême après aspirine, de nombreuses descriptions ont été faites, il s'agit de réactions locales et même générales .

A. — LES REACTIONS LOCALES

De la simple hyperémie à la gastrite érosive divers degrés ont été décrits.

Plusieurs auteurs ont voulu chercher une localisation préférentielle de ces lésions, Hurst (24), Douthwaite, Lintott (16), Muir (40), les situent plus fréquemment sur la petite courbure de l'estomac. En fait d'après Weiss et coll. (56), toutes les localisations sont possibles, près du cardia, sur la paroi postérieure et même sur la paroi antérieure.

Stubbe et Pietersen (53) précisent que l'aspirine est un irritant pour la muqueuse gastrique et non pour la muqueuse intestinale.

I. — LES ALTERATIONS DE LA MUQUEUSE

La muqueuse gastrique forme une barrière qui empêche le suc d'attaquer les parois de l'estomac (15). Les salicylates vont détruire cet écran de protection.

a) **Erosions macroscopiques.**

Des gastroscopies ont pu mettre en évidence des particules d'aspirines au contact de la muqueuse, entourées d'une zone œdémateuse et hyperémique, et sous-jacente, une ulcération aiguë (23, 40).

On peut observer de faibles réactions comme un œdème et une hyperémie, des pétéchies, mais la lésion la plus spécifique est une érosion aiguë. Ces ulcérations sont très localisées, souvent en coup d'ongle et peu nombreuses.

Croft et Wood (13) décrivent des érosions allant de 1 à 5. Elles sont habituellement punctiformes et la muqueuse voisine est friable. Ces lésions sont bien dues à l'aspirine, car chez un malade avec ulcère opéré, ils observent, dans la partie restante de l'estomac, des érosions aiguës après absorption de la drogue.

Bertrand (5), dans son étude des gastrites hémorragiques, écrit que l'aspirine provoque une gastrite érosive aiguë où les phénomènes de congestion capillaire sont intenses.

Cependant ces modifications muqueuses ont un caractère transitoire et même fugitif, ce qui explique la fréquence avec laquelle on trouve une muqueuse normale.

b) **Microscopie.**

Des biopsies ont été faites, mais elles sont difficiles à réaliser, et portent souvent sur des fragments normaux car ces lésions sont très localisées, peu nombreuses, et masquées par la nappe hémorragique diffuse qui recouvre la muqueuse. La gastro-biopsie dirigée faite en période hémorragique, ou très peu de temps après à cause de la labilité des aspects macroscopiques et microscopiques de ces hémorragies, apporte des éléments plus positifs.

La lesion essentielle est d'ordre vasculaire, Lambling a décrit une lésion particulière, fréquemment retrouvée : le puits capillaire, qui met les vaisseaux sous-muqueux en communication directe avec la lumière gastrique. On rencontre aussi dans le chorion un œdème et des infiltrats hémorragiques.

D'après Croft et Wood (13), les érosions pénètrent la muscularis mucosae, elles centrent des zones hémorragiques et à leur base on trouve des vaisseaux sanguin lésés. Pour ces auteurs l'acide acétylsalicylique a une action abrasive sur la muqueuse et celle-ci se traduit par une augmentation de la desquamation des cellules épithéliales superficielles. La perte de ces cellules explique qu'une lésion hémorragique puisse en résulter, lorsqu'elle est trop importante, et ne peut être compensée par le renouvellement cellulaire normal ; par contre dans les gastrites atrophiques un haut degré de « turn over » muqueux empêcherait la formation d'érosions aiguës après aspirine.

Davenport (15) précise qu'après destruction de la barrière muqueuse les salicylés vont produire des lésions des capillaires et des veinules ; de plus on observe une vasodilatation importante de ces vaisseaux.

En accord avec l'augmentation de la desquamation épithéliale, mise en évidence par la mesure du taux d'ADN cellulaire dans les lavages gastriques (13), Bali, Balmes et Baillat (3) ont trouvé que l'aspirine stimulait l'ARN de transfert et l'ARN messager des cellules.

2. — LES ALTERATIONS DU MUCUS

Muir et Cossar (40) se sont aperçus que dans certains cas où il n'y avait pas de réactions muqueuses, les particules d'aspirine étaient encapsulées par un épais mucus. Weiss (56) reconnaît l'action protectrice du mucus, il trouve à la gastroscopie une masse gélatineuse faite de sang et de mucus enrobant l'acide acétylsalicylique.

a) **Modifications quantitatives.**

On a suggéré que l'aspirine provoquerait une altération ou une diminution de la sécrétion de mucus. En effet, dans ses expérimentations animales, Menguy trouve une diminution de la sécrétion du mucus lors de l'ingestion de cette drogue (37).

b) **Modifications qualitatives.**

Le mucus normal est composé en grande partie d'hydrates de carbone, ce qui le rend résistant aux enzymes protéolytiques.

Les composés salicylés vont modifier la composition du mucus : ils diminuent en particulier sa composante glycoprotéique (3), cette chute porte sur l'hexosamine et le L fucose (37).

Ces modifications du mucus correspondent à une altération du métabolisme de la cellule muqueuse. D'autre part ces altérations quantitatives et qualitatives vont priver l'épithélium de sa couche protectrice et celui-ci va se trouver directement en contact avec le suc gastrique, des érosions et des ulcérations hémorragiques peuvent en être la conséquence.

B. — LES REACTIONS GENERALES

Bien moins évidentes que les lésions muqueuses, des réactions générales interviendraient en modifiant la coagulation sanguine.

a) En effet, un défaut d'hémostase résulte de l'**altération de la fonction plaquettaire** induite par l'acide acétylsalicylique.

Quick (45) avait observé après aspirine une légère augmentation du temps de saignement chez le sujet normal deux heures après ingestion de 650 mg de ce médicament. Lorsqu'il existe chez le malade une diathèse hémorragique ces effets sont plus marqués (60). L'absorption d'aspirine agit sur les plaquettes en diminuant leur capacité d'agrégation en réponse à des fragments de tissu conjonctif, adenosine diphosphate (ADP), ou épinéphrine (39, 33). Les plaquettes marquées de donneur ayant ingéré de l'acide acétylsalicylique présentent une première agrégation normale en réponse à l'ADP, mais la deuxième agrégation avec libération de sérotonine ^{14}C et activation du facteur III plaquettaire est abolie.

Certains auteurs pensent que c'est le groupement acétyl de l'aspirine qui est responsable des effets de la drogue sur la fonction plaquettaire ; en effet ce produit acétylerait les plaquettes diminuant ainsi leur activité (39).

b) Par ailleurs, on a pu penser que les hémorragies résultaient d'une **hypoprothrombinémie.**

Cependant Kuiper et coll. (28) étudiant les taux de prothrombine chez des malades pendant la période d'ingestion d'aspirine, ni trouvent aucune modification significative.

c) D'autres auteurs (12) ont parlé de **modifications de l'activité fibrinolytique.** La présence de plasmine libre dans les veines gastriques, d'activateurs du plasminogène dans la muqueuse, et d'activité protéolytique dans le suc gastrique au cours des lésions hémorragiques aiguës de l'estomac pourrait expliquer la survenue de ces saignements par une interférence locale avec les phénomènes de l'hémostase.

d) Un mécanisme intermédiaire de **libération de corticoïdes** favorisant ces hémorragies a aussi été invoqué (55), mais il n'a pu être mis en évidence (2).

Il est bien démontré que l'aspirine a une action sur la crase sanguine, on sait en Médecine Clinique que l'acide acétylsalicylique potentialise les effets des anticoagulants, et d'autre part on connaît son action anti-thrombosante étudiée chez les lapins (39).

Quoi qu'il en soit ces modifications de l'hémostase sont minimes et elles ne peuvent constituer chez un sujet normal une tendance hémorragique.

C. — SPECIFICITE DES LESIONS

C'est un fait maintenant certain que l'acide acétylsalicylique provoque des lésions hémorragiques au niveau de l'estomac.

Cependant chez des malades, sans atteinte gastrique antérieure connue, qui saignent après aspirine, on ne retrouve pas d'anomalie radiovisible. D'autre part, les gastroscopies de ces malades radiologiquement négatifs, montrent des érosions gastriques aiguës et très peu d'atteinte chronique. On pourrait donc penser que l'ulcération aiguë est une lésion spécifiquement due à l'aspirine. De plus on se souvient des particules salicylées trouvées accolées à la muqueuse et qui avaient déterminé à cet endroit une lésion aiguë.

Cependant Langman (30) trouve que chez ces malades sans anomalie radiovisible, la proportion de sujets avec

relative achlorydrie, caractéristique des érosions gastriques aiguës, est un peu plus grande chez les malades qui n'ont pas pris d'aspirine que chez ceux qui en ont pris.

Kuiper et coll. (28), ne trouvent pas de corrélation entre l'augmentation des pertes occultes après absorption de composés salicylés et leurs observations gastroscopiques qui montrent peu de lésions aiguës ; mais ceci peut être expliqué par la labilité de ces aspects macroscopiques.

Muir et Cossar (40) avaient pourtant observé des gastrites érosives, mais il s'agissait de malades partiellement gastrectomisés, et on peut penser que d'autres facteurs contribuaient à la formation de cette gastrite.

Bien que l'ulcération aiguë soit la lésion la plus fréquemment rencontrée après l'ingestion d'acide acétylsalicylique, on ne peut pas dire qu'il s'agisse d'une lésion spécifique de cette drogue. En effet les modifications macroscopiques et microscopiques observées sont celles des gastrites hémorragiques (5), dans l'étiologie desquelles on retrouve de multiples facteurs et en particulier les chocs psycho-affectifs qui peuvent être associés à la prise d'aspirine.

III. — ROLE DE L'ASPIRINE

Actuellement les lésions provoquées par l'aspirine sont bien connues, mais le mécanisme du déclenchement des manifestations hémorragiques reste obscur.

Si l'on administre des préparations variées à base d'acide salicylique, on obtient des effets lésionnels qui peuvent être différents suivant la composition chimique du médicament et suivant les modalités d'administration ; les faits observés dans ces différents cas ont permis d'établir de nouvelles hypothèses.

A. — PRESENTATION ET MODE D'ADMINISTRATION

L'acide salicylique, utilisé depuis 1876 pour le traitement du rhumatisme articulaire aigu, était reconnu comme irritant gastrique et c'est pour remédier à ces effets que l'on utilisa ensuite ses sels de sodium, mais leur goût désagréable et troubles gastriques encore trop importants qu'ils causaient conduisirent à de nouvelles recherches et à la découverte des dérivés acétylés de l'acide salicylique.

1. — PRESENTATION

L'acide salicylique n'est plus utilisé qu'en dermatologie pour ses propriétés kératolytiques. Pour l'usage interne, le patient a à sa disposition une multiplicité de produits pharmaceutiques à base de salicylate :

a) **Aspirine ordinaire.**

Les tablettes d'acide atylsalicylique sont peu solubles et c'est cette propriété qui était incriminée par Douthwaite, puis par Muir et Cossar dans le mécanisme des hémorragies gastriques, car ils retrouvaient fréquemment des particules non dissoutes au contact de l'irritation, ou même enchassées dans la muqueuse. En effet, c'est l'aspirine insoluble qui donne le plus de manifestations hémorragiques et les plus importants saignements occultes (53).

Des études ont été faites sur l'influence de la taille des particules de ce médicament par Györy et Stiel (22), ils concluent que l'aspirine composée de gros grains produit plus d'hémorragies que celle à grains fins .

De nombreux dérivés salicylés ont été préparés pour essayer de pallier à certains inconvénients de l'acide acétylsalicylique : Son manque de solubilité, son acidité (bien que celui-ci soit un acide faible), son absorption au niveau de l'estomac.

b) **Dérivés solubles.**

Les plus connus sont le salicylate de soude et les sels calciques et sodiques d'aspirine qui sont très solubles et sont ingérés en solution aqueuse.

Douthwaite et Lintott avaient comparé les effets de l'aspirine et de l'acétylsalicylate de calcium, et trouvaient peu de réactions locales avec le produit soluble. Muir et Cossar avaient fait les mêmes observations.

Cependant, plus récemment Wood (59), Stubbe (53) déclarent que d'après leurs expériences : l'aspirine simple et ses sels solubles donnent les mêmes taux de pertes fécales de sang.

c) **Dérivés tamponnés effervescents.**

Les préparations effervescentes contiennent une grande quantité de bicarbonate de soude de façon à neutraliser d'une part l'acidité pourtant faible de l'aspirine, et d'autre part celle du suc gastrique.

Cooke et Hunt (10) ont étudié les conséquences de l'absorption d'aspirine tamponnée (pH. 7) et non tamponnée (pH 2,8). Ils se sont aperçus que, avec le produit tamponné, l'évacuation de l'estomac était plus rapide et l'absorption d'acide acétylsalicylique moins importante.

D'autre part les préparations tamponnées maintiennent un pH intra-gastrique suffisament élevé pour que le salicylate reste présent dans sa forme ionisée, ce qui diminue son absorption et son contact avec les cellules muqueuses.

Ces divers éléments font que le risque hémorragique diminue avec les solutions tamponnées. Grossman et Matsumoto (21) trouvent une diminution des pertes de sang en administrant en même temps que l'aspirine du bicarbonate de soude ou des gels d'hydroxyde d'aluminium.

Stubbe (53) s'aperçoit qu'avec les préparations d'alqua-seltzer les pertes de sang fécal disparaissent dans 31 cas sur 32. Wood (59) observe aussi une diminution significative des saignements.

d) **Aspirine enrobée.**

Ces tablettes d'aspirine sont enrobées par un composé chimique stable en milieu acide et rapidement dissout en milieu alcalin : Ces préparations ne se dissocient qu'au niveau de l'intestin où l'aspirine peut alors être absorbée.

Stubbe (53) utilise un enrobement composé d'acétophtalate de cellulose, et il observe ainsi une disparition des hémorragies occultes dans la majorité des cas ; l'absorption intestinale de l'acide acétylsalicylique ne provoquerait pas d'irritation.

Les différents composés à base d'aspirine n'ont donc pas la même potentialité à produire des saignements.

De plus, certaines préparations comme l'aspirine tamponnée effervescente ou enrobée sont plus agréables à absorber et semblent provoquer moins d'hémorragies que l'aspirine ordinaire. Par contre, l'association de l'aspirine avec d'autres molécules organiques dans certaines spécialités ne paraît pas modifier les conséquences hémorragiques de ce produit.

2. — LES MODALITES D'ADMINISTRATION

Les conséquences hémorragiques de l'aspirine peuvent être fonction de la dose absorbée ; de la répétition des prises et enfin, de la voie d'administration.

a) **Dose.**

Les hémorragies gastriques peuvent se produire avec des doses d'aspirine très variables suivant les sujets, on ne peut guère citer des chiffres car il est difficile de faire préciser au malade la quantité absorbée.

Les auteurs qui ont recherché les pertes de sang occultes induites par les salicylés, ont administré des doses assez fortes allant de 3 à 5 g par jour (4, 21).

Un comprimé d'aspirine ordinaire étant dosé à 0,5 g d'acide acétylsalicylique, une dose moyenne de 4 cp/j correspond à 2 g. La dose mortelle se situe entre 20 et 30 g et l'autopsie après suicide à l'aspirine révèle de grosses lésions hémorragiques et nécrotiques.

Cependant les manifestations hémorragiques ne semblent pas toujours proportionnelles à la quantité d'aspirine absorbée ; ceci en raison de la sensibilité particulière de chaque sujet, et il suffit parfois de doses minimes pour déclencher ces saignements.

b) **Fréquence des prises.**

La plupart des malades avec hémorragies après aspirine ont pris ce médicament dans les 24 à 48 heures précédant l'hospitalisation, mais la fréquence de l'ingestion d'aspirine avant l'accident est pratiquement impossible à déterminer de façon exacte.

Cependant on sait que l'absorption prolongée de salicylates peut entraîner une anémie hypochrome par saignements distillants.

Pour étudier les hémorragies occultes la plupart des auteurs administrent l'aspirine pendant une période de 3 à 5 jours et ils établissent ensuite une moyenne journalière des pertes de sang.

Dans certains cas la production des saignements nécessite un contact répété, mais très souvent l'apparition de l'hémorragie n'a pas de rapport direct avec la répétition des prises. En effet de très nombreuses personnes, en particulier des femmes, prennent l'aspirine de façon chro-

nique sans pour cela avoir d'hémorragie et, d'un autre côté, une prise occasionnelle peut déclencher cet accident chez certains sujets.

c) **Mode d'administration.**

La **voie orale** est le mode d'administration courant de l'aspirine et il ne fait aucun doute qu'elle favorise les gastrites hémorragiques. Le mécanisme incriminé dans ces lésions étant le contact direct de la drogue avec la muqueuse gastrique, on a cherché d'autres voies d'administration.

La **voie rectale** provoquerait aussi des lésions de rectite hémorragique (34).

La **voie parentérale** : Des études sur les effets de l'injection intra-veineuse de faibles doses de salicylates avaient déjà été faites en 1946 par Caravati et Cosgrove (8) qui n'observaient ainsi aucune modification de la muqueuse gastrique.

Récemment Cooke et Goulston (11) ont perfusé des volontaires par de l'acétylsalicylate de sodium : 3 g/j pendant 3 jours, et ils ne sont pas arrivés à déclencher des saignements occultes.

Cependant de nouvelles recherches ont été faites par Aron et coll. sur l'injection intra-musculaire et intra-veineuse d'acétylsalicylate de lysine qui est un produit très soluble et ne présente aucun inconvénient à ces voies d'administration. Ils ont pu produire chez des rats des gastrites érosives hémorragiques, mais en injectant des doses considérables : 150 mg/kg et 300 mg/kg. Par contre avec des doses thérapeutiques de l'ordre de 50 mg/kg, ils ne constatent aucune lésion. En clinique humaine, l'injection journalière de 2 à 8 g de ce médicament ne provoque aucun accident hémorragique, même chez des sujets sensibles à l'aspirine ; ils n'ont observé que dans un seul cas une ulcération en coup d'ongle chez une malade qui avait fait quelques jours avant une hématémèse très importante après absorption de deux comprimés d'aspirine.

Il semble donc d'après tous ces travaux que la voie d'administration parentérale d'aspirine soluble, aussi efficace sur le plan thérapeutique que la voie orale, est moins susceptible de favoriser les hémorragies gastro-intestinales.

B. — MECANISME D'ACTION DE L'ASPIRINE

Le fait que les différentes préparations d'aspirine n'aient pas la même potentialité lésionnelle, que l'apparition d'hémorragies ne soit pas en rapport avec la dose absorbée ou la fréquences des prises, et que l'aspirine intra-veineuse à dose massive puisse provoquer des hémorragies gastriques, laisse prévoir la complexité du problème envisagé.

1. — FACTEURS ASSOCIES

L'hémorragie après aspirine, d'une part se produit toujours chez des sujets présentant un terrain particulier, et d'autre part, lorsqu'elle est abondante paraît résulter de l'association de plusieurs facteurs.

Jennings (25) montre l'importance d'éléments extrinsèques, tel que l'émotion, l'anxiété, la fatigue, les repas irréguliers, les infections, l'alcool, le tabac, dans le développement de ces épisodes hémorragiques.

a) **Facteurs nerveux :**

On peut retrouver chez la plupart des sujets ayant présenté une hémorragie après la prise d'aspirine, soit un certain état psychique fait d'anxiété, de fatigue et de tension nerveuse, soit quelques jours avant l'accident un choc psycho-affectif. On sait que le stress émotionnel est un facteur important pour la constitution des gastrites hémorragiques.

Wolf et Wolff (58) ont observé que l'anxiété et l'agressivité provoquaient une hypersécrétion, une augmentation du péristaltisme et une hyperémie de la muqueuse gastrique.

Le stress constant des conditions de vie moderne et urbaine, la fatigue, la tension nerveuse, les soucis, les responsabilités favorisent ces modifications de la muqueuse et la prédisposent aux hémorragies, alors que, par ailleurs, la consommation d'aspirine paraît être augmentée par ce mode de vie.

b) **Facteur infectieux.**

Langman (32) a remarqué la grande fréquence des hémorragies gastro-duodénales en hiver, qui est la saison où l'on rencontre le plus d'infections respiratoires aiguës et le plus de prise d'aspirine.

Jennings (25) a fait la même constatation, l'infection virale peut provoquer des gastrites ou exacerber les symptômes d'un ulcère peptique préexistant, tandis que les désordres respiratoires chroniques maintiennent un état hypoxique et congestif de la muqueuse.

c) **Facteur irritatif local.**

— la fumée des cigarettes :

En 1957, Avery Jones suggérait que l'augmentation de fréquence de l'ulcère peptique pouvait être directement liée à l'augmentation du nombre de fumeurs. Jennings reconnaît aussi cette action nocive du tabac chez les gros fumeurs .

— l'alcool :

Goulston et Cooke (20) constatent que la moyenne journalière des pertes de sang fécal dues à l'ingestion d'aspirine, est nettement augmentée par l'absorption d'alcool, alors que l'alcool seul ne provoque pas de saignement. L'alcool a une action plus importante si l'estomac est vide, et comme il stimule la sécrétion acide, il est possible que l'augmentation des hémorragies après aspirine et alcool associés, soit le résultat d'un abaissement du pH gastrique.

— la phénylbutazone :

Ce produit seul peut provoquer des saignement aigus par action irritante locale et avec l'aspirine, ces effets sont majorés.

— la cortisone :

Ses effets sur la muqueuse gastrique ressemblent à ceux de l'aspirine, et son action érosive peut s'ajouter à celle du produit salicylé.

— les anti-coagulants :

Au cours d'un traitement anticoagulant, la prise d'aspirine peut être dangereuse et provoquer des hémorragies massives.

D'autres médicaments peuvent avoir une influence aggravante sur les hémorragies déclenchées par l'aspirine, mais leur énumération dépasse les limites de cette étude.

d) **Facteur carentiel.**

Des études récentes ont montré que la carence infraclinique en vitamine C prédispose aux hémorragies induites

par l'aspirine. Russel et coll. (47), ont étudié les taux d'acide ascorbique leucocytaire chez des malades, et ils trouvent que ces taux sont beaucoup plus bas chez des sujets ayant présenté des hémorragies après aspirine que chez les groupes témoins. Ces valeurs abaissées de l'acide ascorbique leucocytaire seraient expliquées par une carence en vitamine C. Ainsi le scorbut infra-clinique paraît être un facteur très important dans la production de ces hémorragies. Ces résultats ont conduit ces auteurs à étudier les effets de l'aspirine sur des cobayes soumis à un régime carencé en vitamine C (48), les animaux atteints de léger scorbut saignent plus facilement que les témoins, et l'administration d'aspirine augmente très nettement la tendance à saigner de la muqueuse gastrique.

e) **Terrain lésionnel gastrique.**

Levrat et Lambert (34), ont montré l'importance du terrain ulcéreux dans le développement des hémorragies après aspirine. Ce terrain existe dans 78 % des cas, soit que le malade présente un syndrome ulcéreux, soit qu'il s'agisse d'antécédents familiaux.

Jennings (25) rattache ce terrain ulcéreux à l'existence chez ces mêmes sujets d'un état psychique anxieux qui intervient dans la formation de l'ulcère et prédispose aux hémorragies gastriques.

D'après ces divers travaux, on se rend compte de la multiplicité des éléments intervenant dans la survenue des hémorragies digestives, et lorsque plusieurs facteurs sont réunis chez un même malade, l'augmentation d'un ou plusieurs d'entre eux peut déclencher l'accident hémorragique.

L'aspirine intervient le plus souvent comme facteur déclenchant, les autres éléments associés intervenant pour préparer la muqueuse et faciliter l'action érosive de l'acide acétylsalicylique.

2. — HYPOTHESES D'ACTION

Bien que quelques hypothèses aient été établies, l'action de l'aspirine est encore mal connue.

a) **L'effet direct.**

C'est le mécanisme le plus évident et le plus anciennement découvert. En faveur de cette action, on peut citer

les ulcérations aiguës trouvées en regard de particules d'aspirine.

Davenport (15) a étudié de façon très précise ce qui se passait en présence d'aspirine au niveau de la muqueuse gastrique du chien : L'acide acétylsalicylique va d'abord altérer le mucus (cette modification a été bien précisée par MENGUY (37) ; la drogue se trouvant alors directement en contact avec la muqueuse, elle va être rapidement absorbée, surtout si le pH gastrique est inférieur à 3,5, cette absorption va endommager la barrière muqueuse : rupture de la couche lipoprotéique de la surface cellulaire et desquamation de l'épthélium superficiel. La muqueuse devient alors anormalement perméable aux ions et aux composés solubles de l'eau.

Cependant, Davenport précise que les saignements ne se produisent que si la muqueuse est en même temps exposée aux salicylés et à un acide fort comme l'acide chlorhydrique du suc gastrique. L'aspirine provoque les premières lésions et l'acide va pénétrer à travers la brèche pour léser les vaisseaux muqueux et provoquer les hémorragies.

Une autre conséquence de la lésion initiale est la libération d'histamine qui provoque une vaso-dilatation capillaire et une fuite plasmatique entraînant un œdème muqueux et une déperdition de liquide plasmatique et de protéines à travers la brèche muqueuse.

Si l'on étudie l'hématocrite du sang qui se trouve dans l'estomac, il n'est que de 10 %, ce qui permet de dire que la fuite plasmatique est très supérieure à la perte d'hématies.

Il se produit aussi des modifications des mouvements ioniques : l'augmentation de la perméabilité muqueuse a pour conséquence une fuite des ions sodium, potassium et chlore. Overholt et Pollard (41) trouvent les mêmes résultats que Davenport. Cependant, la concentration en ion hydrogène, et par conséquent l'acidité de l'estomac, se trouve peu modifiée : en effet, s'il se produit une fuite d'ion hydrogène, sa réabsorption est très importante, et si l'on étudie la sécrétion acide de l'estomac, l'acide acétylsalicylique ne provoque aucun changement. Ces résultats sont en accord avec les études faites par Schneider (51),

Caravati et Cosgrove (8), ainsi que Winkelman et Summerskill (57) sur l'acidité gastrique.

On peut se demander si l'utilisation de préparations salicylées tamponnées est utile, il semble qu'elle le soit puisqu'elle neutralise l'acidité du milieu gastrique dès le début des phénomènes agressifs, diminuant d'une part l'absorption d'acide acétylsalicylique et, d'autre part, le pouvoir nocif de l'acide présent dans le suc gastrique.

Martin (36) a fait une étude électrosplanchnographique chez une malade ayant présenté une hémorragie après absorption de dose importante d'acide acétylsalicylique et, notant d'importantes perturbations fonctionnelles digestives, surtout au niveau de l'estomac et de la région centro-pylorique, il pense que ces constatations plaident en faveur d'une action locale directe corrosive.

b) **Mécanismes généraux.**

L'action hémorragique de l'aspirine ne se résume pas à un effet local, puisque son administration parentérale est capable de déclencher des saignements gastriques.

Administré par voie orale, l'acide acétylsalicylique, peu soluble dans le milieu aqueux, est absorbé sous forme de sels calciques ou sodiques au niveau de la muqueuse gastro-intestinale. La salicylémie augmente alors progressivement pour arriver à un maximum en 3 heures et garde des valeurs efficaces pendant 6 heures. Les complications hémorragiques peuvent ainsi résulter de l'attaque des cellules de la muqueuse gastrique par les salicylates circulants, effet s'ajoutant à l'action locale directe.

La présence de salicylates dans le sang circulant va avoir deux conséquences : une action sur la crase sanguine et une action de type neuro-humorale. Nous avons vu que cette drogue avait quelque action sur l'hémostase, principalement par une diminution de la capacité d'agrégation plaquettaire et une augmentation de l'activité fibrinolytique, mais que celle-ci ne pouvait conférer au sang une tendance hémorragique.

Les divers effets thérapeutiques de l'aspirine : effets analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires résultent d'une action centrale de ce médicament. D'autre part, les salicylés auraient une action secondaire sur l'hypophyse, entra nant une décharge d'ACTH, et produisant ainsi une

sécrétion de cortisone par la surrénale. L'effet « cortisone-like » de l'aspirine est bien connu et il est favorisé par des taux de salicylémie élevés. La cortisone, par son pouvoir ulcérigène, peut intervenir dans la constitution des lésions hémorragiques aiguës, mais ce mécanisme ne paraît pouvoir être mis en cause que lors des ingestions répétées d'aspirine qui maintiennent des taux de salicylémie suffisants et laissent au phénomène hormonal le temps de s'établir. En effet, il paraît peu probable que ce mécanisme puisse intervenir lorsque l'hémorragie se produit avec l'acide acétylsalicylique encore présent dans la lumière gastrique.

c) **Mécanisme allergique.**

On connaît bien certaines réactions d'intolérance à l'aspirine telles que l'urticaire, l'œdème de Quincke, l'asthme bronchique, qui traduisent l'hypersensibilité à ce médicament.

Dans les hémorragies provoquées par l'aspirine, certains faits restent difficiles à expliquer, certains sujets paraissent plus sensibles que d'autres ; pour certains il suffit de doses très faibles pour déclencher des saignements importants, et d'autres, malgré une absorption chronique, ne font pas d'accident hémorragique. On invoque souvent la notion d'un terrain allergique pour expliquer ces phénomènes.

Warthin (55), en 1954, considérait ces effets gastriques de l'aspirine comme les manifestations d'une réponse allergique et rencontrait, chez les malades, différents degrés d'hypersensibilité.

En 1960, Blamoutier (6) rapportait sept observations très démonstratives de l'action allergique de l'acide acétylsalicylique :

Certains malades, alors qu'ils prenaient ce médicament depuis plus ou moins longtemps sans présenter le moindre trouble, un jour se sensibilisent à celui-ci et font un accident ulcéreux ou hémorragique ; mais, chez ces malades, l'auteur observe, dans les 24 heures suivantes, une crise d'asthme bronchique, d'urticaire ou d'œdème de Quincke.

Ces manifestations allergiques respiratoires ou cutanées, ainsi que les poussées hémorragiques gastriques, dispa-

raissent avec la suppression de l'aspirine et réapparaissent avec elle, ce qui prouve bien qu'un mécanisme d'hypersensibilité entre en jeu.

Sarles et Gauthier (50), dans leur étude sur l'allergie digestive, évoquent la possibilité d'hémorragies gastriques d'origine allergique, la lésion histologique étant une érosion très superficielle et fugace apparaissant ou disparaissant avec la consommation ou la suppression de l'allergène. Chevallier (9), puis Pollard et Stuart (44) avaient constaté qu'après ingestion de l'allergène, chez des malades, la muqueuse, auparavant normale, devenait œdémateuse, congestive avec des hémorragies sous-muqueuses.

Pour Roth et Coll (46) la réaction allergique, lorsqu'elle a lieu, interviendrait en provoquant une augmentation de la fragilité capillaire, une thrombocytogénie et une diminution de l'adhésivité des plaquettes.

Nous avons vu que les accidents hémorragiques de la muqueuse gastrique surviennent plus volontiers chez des malades présentant un terrain particulier : le terrain ulcéreux, et ce dernier peut être rapproché du terrain allergique par son caractère héréditaire fréquent ; ainsi on retrouve souvent, dans les antécédents personnels ou familiaux du malade, une histoire d'ulcère ou de phénomène allergique. Levrat et Lambert (34) ont cherché à étudier ce terrain allergique par la détermination du pouvoir histaminopexique du sérum qui, dans ce cas, doit se trouver très diminué : ils trouvent, chez 16 malades ayant eu un accident digestif après aspirine, 12 résultats nuls et 4 considérés comme nuls, donc chez ces sujets un terrain spécial est mis en évidence.

Cependant beaucoup d'auteurs, même s'ils reconnaissent l'importance de ce terrain comme facteur favorisant, considèrent que l'allergie médicamenteuse est rarement en cause dans la genèse des accidents hémorragiques survenant après l'absorption d'aspirine ; et que l'action toxique locale, de contact, est le mécanisme principal des érosions gastriques.

CONCLUSION

Actuellement, il ne reste plus aucun doute que l'aspirine est capable de provoquer des lésions hémorragiques au niveau de la muqueuse gastrique. Beaucoup d'observations

et de gastroscopies l'ont démontré. La lésion la plus fréquemment observée est une gastrite érosive, mais les manifestations observées sont soit des hémorragies isolées, apparentes ou occultes, sans anomalie radiologique, soit le réveil de poussées ulcéreuses.

Il semble que toutes les préparations à base d'acide acétylsalicylique sont susceptibles de déclencher des saignements gastriques, mais que cette potentialité reste plus importante avec l'aspirine sous forme insoluble administrée par voie orale. Par contre, l'administration parentérale de composé soluble semble être un progrès par la rareté des accidents observés.

Cependant, si les manifestations hémorragiques observées après absorption d'aspirine sont bien connues, tous les mécanismes qui entrent en jeu restent en partie obscurs.

L'action toxique directe de l'acide acétylsalicylique sur la muqueuse gastrique a été bien étudiée par Davenport (15), qui apporte des précisions essentielles et très utiles pour la compréhension du phénomène local.

Malgré tout, l'agressivité épithéliolytique locale de l'aspirine ne peut expliquer la totalité des faits observés.

Comment expliquer les saignements muqueux survenant après injection intraveineuse de la drogue, alors qu'on ne retrouve pas d'aspirine dans la lumière gastrique ? (2).

Comment expliquer que des doses très faibles d'aspirine peuvent provoquer des érosions gastriques ?

Il n'existe, en effet, aucun parallélisme entre la dose ingérée et l'importance des saignements observés. Ces hémorragies seraient liées à un phénomène général et non local au niveau de la muqueuse. C'est ici que la notion de terrain ulcéreux ou allergique prend toute son importance. De plus, de nombreux facteurs (nerveux, infectieux, carentiel) peuvent entrer en jeu pour préparer la muqueuse qui, déjà congestive, sera plus sensible à l'action agressive des salicylés. Divers éléments pathogènes, agissant de façon concomitante, peuvent déclencher des phénomènes hémorragiques très importants, alors que chaque facteur, considéré séparément, est incapable de provoquer le moindre saignement. L'aspirine agit le plus souvent comme facteur déclenchant de ces hémorragies.

Pour Parry et Wood (42), les malades qui courent le plus grand risque avec les produits salicylés sont ceux qui n'ont aucune atteinte pathologique connue dans leur tractus gastro-intestinal, car ils ne sont pas soumis à l'observation, et l'on ne peut les protéger contre cette agression.

Pour conclure, il faut souligner le danger que représente l'aspirine, du fait de la consommation croissante de ce produit, consommation qui, d'ailleurs, est inhérente aux conditions de vie actuelle. Menguy (38) précise qu'aux Etats-Unis la consommation d'aspirine a augmenté de 10 millions à 20 millions de livres par an pendant ces dix dernières années.

DEUXIEME PARTIE

Etude expérimentale

Etude expérimentale

INTRODUCTION

Au cours de ce travail, nous nous proposons d'étudier quelle est la participation allergique de l'aspirine dans les lésions hémorragiques gastriques déclenchées par cette drogue.

En effet, plusieurs observations nous ont amené à penser qu'un mécanisme allergique pourrait être à l'origine de nombreux cas de gastrite hémorragique provoquée par l'acide acétylsalicylique : d'une part, l'injection parentérale de cette drogue, à dose importante, est capable de déclencher chez l'animal les mêmes lésions hémorragiques et nécrotiques que celles observées lorsque l'administration est orale, qu'il s'agisse d'aspirine soluble ou d'aspirine ordinaire (2), certaines préparations reconnues comme non irritantes pour la muqueuse gastrique peuvent provoquer ces mêmes altérations ; d'autre part, il n'existe aucune proportionnalité entre la dose absorbée et l'effet produit, des doses infimes pouvant déclencher des lésions hémorragiques.

NOTIONS GENERALES SUR L'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

Actuellement, il semble que les allergies médicamenteuses soient de plus en plus fréquentes. En effet, l'apparition de nouvelles drogues, et surtout la consommation croissante des médicaments, multiplient les risques. Ceci est vrai en particulier pour l'aspirine dont on connaît mieux les réactions allergiques qu'elle provoque. L'allergie à l'aspirine est assez fréquente, mais on sait que ni l'acide salicylique, ni les salicylates n'en sont responsables (6), et certains auteurs pensent que, pour jouer son rôle antigénique, l'aspirine doit être absorbée par voie digestive (2).

Pour parler d'hypersensibilité médicamenteuse, il faut qu'un certain nombre d'arguments soient réunis. Tout d'abord, l'allure de la manifestation permettra d'orienter le diagnostic, ensuite sa chronologie : ce n'est qu'après une première absorption de médicament, puis un temps de latence d'au moins 9 jours (temps nécessaire au développement d'un état immunitaire), qu'une deuxième dose du même médicament sera capable de déclencher la réaction d'hypersensibilité.

Bien souvent il est très difficile de savoir quand a eu lieu l'absorption sensibilisante, et quel est le médicament incriminé : en effet, il est rare qu'au cours d'un traitement, un seul médicament susceptible de déclencher ces phénomènes soit prescrit.

a) **Aspect clinique.**

Classiquement, l'allergie médicamenteuse peut se manifester sous plusieurs formes :

1. **Les accidents précoces de type anaphylactique :** urticaire, asthme, œdème de Quincke. Le début survient quelques secondes ou minutes après l'introduction de l'antigène dans l'organisme.

Il faut noter la grande fréquence des chocs anaphylactiques ou des réactions d'hypersensibilité immédiate graves provoquées par l'acide acétylsalicylique (75).

2. **Les accidents généraux tardifs :** apparaissant 7 à 9 jours après administration du médicament, ils revêtent la forme de la maladie sérique. Ce type d'accident n'est pas observé avec l'aspirine.

3. **Les accidents d'hypersensibilité retardée :** rash scarlatiniforme, éruptions bulleuses, purpuriques, toxi-erythrodermies, dermites de contact, etc. ; ces phénomènes sont de type cellulaires et il n'y a pas d'anticorps sériques circulants.

Les dermites de contact, peu fréquentes, observées avec l'aspirine sont dues à l'acide salicylique.

4. **Les accidents organo-toxiques :** ils se caractérisent par l'atteinte des fonctions hématopoïetiques, rénales, hépatiques, sensitives, neurologiques, etc ; avec l'aspirine on observe parfois une atteinte rénale d'origine allergique.

Le diagnostic d'allergie médicamenteuse est difficile : en effet une même drogue peut déclancher des manifestations allergiques différentes, et le rapport existant entre l'accident et le médicament ingéré n'est pas toujours évident ; d'autre part il n'existe pas de parallélisme entre la dose absorbée et l'effet observé : une substance en quantité très faible dans un médicament peut provoquer des réactions aussi graves que lorsqu'elle est présente en forte quantité. En particulier, l'acide acétylsalicylique qui entre dans la composition de nombreux médicaments peut passer inaperçu, et s'il s'agit d'une allergie à l'aspirine le diagnostic peut ne pas être fait.

b) **Tests biologiques.**

Donc, bien souvent, l'appréciation clinique de l'allergie médicamenteuse ne peut suffire au diagnostic, parfois la notion d'un terrain allergique pourra nous guider, mais ce sont les arguments biologiques qui actuellement nous permettent d'affirmer une hypersensibilité médicamenteuse.

— **Les tests cutanés :** la plupart des médicaments se comportant comme des antigènes incomplets, ces tests sont souvent négatifs malgré l'évidence clinique de l'allergie. De plus ces tests représentent un danger réel pour le malade : certains médicaments comme l'aspirine peuvent provoquer des chocs mortels. C'est pourquoi ces tests sont remplacés par des tests in vitro.

De nombreux examens de laboratoire ont été mis au point, mais peu d'entre eux sont pratiqués courament en milieu hospitalier.

— Les techniques habituelles d'**hémagglutination, précipitation** et **immunofluorescence :** les résultats observés dans les cas d'allergie médicamenteuse sont très discutés.

— La mise en évidence d'un terrain allergique par la détermination du **pouvoir histamino-pexique** du sérum serait très utile, mais ce test est très difficile à réaliser.

— **Le test de Shelley :** test de dégranulation des basophiles qui met en évidence la réaction antigène-anticorps in vitro est très contesté et certains auteurs ne lui accordent aucune spécificité.

— **Le test de migration des macrophages :** sa réalisation pratique est difficile.

— **Le test de transformation blastique des lymphocytes** cultivés in vitro : ce test apparaît d'après Halpern qui l'a introduit en France, comme une « technique sensible et fidèle de mise en évidence de l'allergie médicamenteuse ». De plus il permet le diagnostic de l'hypersensibilité médicamenteuse actuelle ou potentielle sous toutes ses formes.

C'est donc ce dernier test que nous avons choisi dans notre étude pour mettre en évidence l'allergie à l'aspirine dans les manifestations gastriques de cette drogue.

I. — MOYENS D'ETUDE

Notre étude porte sur 56 malades hospitalisés pour des hémorragies digestives consécutives à la prise d'aspirine, et pour lesquels des tests de transformation blastique des lymphocytes ont été réalisés.

A. — MALADES ET TEMOINS

Parmi les 56 malades nous avons distingué deux groupes de sujets ayant saigné après avoir absorbé de l'aspirine :

— Un groupe de malades chez lequel un diagnostic de lésion gastrique de type ulcéreuse a été fait. — un autre groupe comprenant deux sortes de malades : ceux chez qui on a pu avoir la preuve de l'existence d'une gastrite aiguë ; et ceux chez qui le bilan radiologique et endoscopique s'est révélé normal, soit parce que la gastroscopie a été faite tardivement, soit parce que la lésion était trop fugitive ou trop localisée pour être mise en évidence par la radiographie, l'endoscopie ou la biopsie.

1. **Malades ayant une lésion gastro-intestinale de type ulcéreuse.** Ils se répartisent en 20 hommes et 5 femmes. Les âges extrêmes sont de 23 ans et 83 ans, la moyenne d'âge se situe à 51 ans.

La lésion hémorragique diagnostiquée est dans la plupart des cas une lésion ancienne : ulcère duodénal (10 cas), ulcère gastrique (3 cas), hypertension portale avec varices œsophagiennes (2 cas), hémorroïdes (1 cas).

Chez les autres malades, la lésion a été découverte à l'occasion de l'accident hémorragique ; il s'agissait : d'ulcère duodénal (5 cas), ulcère gastrique (2 cas), fibromyome duodénal ulcéré (1 cas) et ulcération rectale thermométrique (1 cas).

Ces lésions se sont manifestées par des hématémèses, melena ou rectorrhagie souvent très abondantes, provoquant chez ces malades une anémie aiguë et nécessitant parfois plusieurs transfusions sanguines. L'hémorragie constatée chez ces malades survenait alors qu'ils avaient absorbé dans les jours précédents une quantité modérée d'aspirine ordinaire ou effervescente, inférieure à 6 comprimés par jour.

2. **Malades ayant une gastrite aiguë certaine ou suspectée,** le bilan paraclinique normal n'ayant pas permis d'en faire la preuve.

Ils se répartissent en 15 hommes et 16 femmes. Les âges extrêmes sont de 22 ans et 83 ans, la moyenne d'âge se situe à 53 ans.

Parmi ces malades, 16 ont une gastrite hémorragique certaine. La radiographie reste normale dans tous les cas, l'aspirine ne donnant pas de lésion radiovisible. Le diagnostic est fait pas la gastroscopie qui montre le plus souvent une muqueuse saignant en nappe, parfois l'ulcération est visible et la biopsie confirme le diagnostic : la muqueuse est abrasée en surface, le chorion est congestif avec des hémorragies interstitielles.

Pour les autres cas, la lésion gastrique suspectée n'a pu être prouvée. En effet la radiographie et la gastroscopie sont normales. La biopsie ne permet pas d'affirmer la gastrite hémorragique : lorsque la biopsie ne porte pas sur une muqueuse saine, ce qui est fréquent, il s'agit de lésion de gastrite atrophique (3 cas), ou d'aspect inflammatoire du chorion avec vaso-dilatation capillaire, œdème et infiltrats cellulaires. Il faut noter que pour ce groupe de sujets, les causes habituelles de gastrite hémorragique ont été recherchées, afin de ne pas incriminer à tort l'aspirine. Chez ces malades, nous avons retrouvé dans un cas un éthylisme aigu associé à la prise d'acide acétylsalicylique, et dans 2 cas un contexte psychique particulier.

Ces malades n'avaient pour la plupart, aucun antécédent pathologique, à l'exclusion de 3 malades atteints de cirrhose mais sans varices œsophagiennes, et d'un autre souffrant de leucémie lymphoïde chronique. Ils prenaient de l'aspirine le plus souvent occasionnellement pour un épisode grippal, seulement 4 cas de prise chronique, l'acide acétylsalicylique étant consommé sous sa forme

ordinaire ou effervescente. Les doses absorbées étaient presque toujours très faibles : 2 à 4 comprimés par jour (1 à 2 grammes), 3 malades seulement prenaient des doses supérieures.

Dans tous les cas la spoliation sanguine a rarement été importante.

3. **Témoins :** Il s'agit de 42 sujets en bonne santé recruté par le Centre de Transfusion Sanguine de Purpan parmi les donneurs de sang, leur moyenne d'âge se situe aux environs de quarantaine.

4. **Témoins malades :** Nous avons aussi pratiqué des tests de transformations blastiques chez 7 malades ayant présenté des hémorragies digestives en dehors de toute prise d'aspirine : 4 sujets étaient porteurs d'ulcères gastriques ou duodénaux, 2 avaient une hypertension portale compliquée de varices œsophagiennes et un malade pour lequel aucun diagnostic n'a pu être fait, tous les bilans cliniques et endoscopiques étant normaux.

B. — LE TEST DE TRANSFORMATION BLASTIQUE DES LYMPHOCYTES

RAPPEL HISTORIQUE

Dès 1936, Landsteiner observe l'effet hémagglutinant de la phytohémagglutinine, substance extraite du haricot rouge. En 1959 Hungerford et coll. découvrent son effet transformant sur les lymphocytes humains : 70 à 90 % des lymphocytes deviennent de grosses cellules blastiques.

Pearmain et coll. en 1963 observent que la transformation se produit chez des lymphocytes d'un sujet allergique à la tuberculine en présence de cet antigène (72).

En 1964 Bach et Hirschhorn proposent un test basé sur la transformation blastique des lymphocytes mis en culture après centrifugation du plasma.

Le test est ensuite introduit en France par Halpern qui modifie la technique en supprimant la centrifugation et en pratiquant une filtration sur lame de verre (69, 70, 71).

Depuis ce test est couramment utilisé pour le diagnostic des allergies médicamenteuses ou microbiennes (67, 68, 69) et aussi pour connaître l'état immunitaire d'un malade (66, 61).

1. — PRINCIPE

Les lymphocytes mis en culture ont la propriété de se transformer en cellules blastiques lorsqu'ils se trouvent en présence de l'antigène spécifique ou de facteurs transformants non spécifiques comme la phytohémagglutinine (62).

2. — FACTEURS TRANSFORMANTS

— La phytohémagglutinine stimule les lymphocytes de façon non spécifique, presque tous les lymphocytes répondent : on obtient 97 à 98 % de cellules blastiques. Son action est proportionnelle à la dose utilisée.

— Les antigènes spécifiques : ils ne transforment que les lymphocytes de sujets ayant été sensibilisés in vivo par cet antigène ; seuls les lymphocytes sensibilisés répondent : 5 à 25 % des cellules mises en culture se transforment. Pour le diagnostic de l'allergie médicamenteuse, on met en présence les lymphocytes du malade et l'antigène suspecté.

3. — TECHNIQUE

La technique utilisée au Centre de Transfusion Sanguine de Toulouse (63, 64), dérive de celle préconisée par Halpern (71) : seulement on ne rajoute pas d'antibiotiques dans le milieu de culture car ils semblent donner quelques fausses réactions positives, et on étudie les taux de transformation avec des solutions de l'antigène à différentes dilutions.

a) **Prélèvement et préparation de la suspension lymphocytaire.**

On recueille par ponction veineuse : 10 ml de sang sans anticoagulant qui serviront à préparer le milieu de culture ; et 10 ml de sang sur héparine sèche (100 U.I.) ce dernier échantillon, mis dans un tube incliné à 45°, et porté à l'étuve à 37°C pendant une heure pour laisser sédimenter les globules rouges. On prélève ensuite, de façon stérile, le plasma sunageant et on effectue une numération des lymphocytes de l'échantillon.

c) **Culture.**

Le milieu de culture est composé de 3 volumes de milieu T.C. 199 de l'Institut Pasteur et un volume de sérum du malade. On rajoute 1 à 2 gouttes de liquemine Roche. On peut utiliser dans certains cas, du sérum AB ou du sérum de fœtus de veau pour éliminer la présence éventuelle d'un inhibiteur dans le sérum du malade.

Toutes ces manifestations doivent être réalisées avec beaucoup de précautions d'asepsie, avec un matériel stérile, en cabine stérile pressurisée et sous irradiation d'ultraviolets.

On dilue le plasma du malade avec le milieu enrichi en sérum, de façon à ramener la concentration finale en lymphocytes à un million par ml. Après avoir homogénéisé ce mélange, on le répartit à raison d'un ml dans une série de tubes stériles :

— Un tube servira de témoin pour étudier la transformation blastique spontanée des lymphocytes ; il ne reçoit pas d'antigène.

— Dans les autres tubes on rajoute le facteur stimulant : soit la phytohémagglutinine, soit l'antigène ; et à partir de la solution pure on pratique des dilutions au 1/10, au 1/100, au 1/1 000, et au 1/10 000, dans du T.C. 199. Dans le cas de l'aspirine, ces dilutions sont préparées en essayant d'encadrer la dose absorbée par le malade, la dose maximale utilisée pour l'aspirine se situant entre 5 et 15 µgr/ml de milieu.

Les tubes sont bouchés, puis mis à incuber à l'étuve à 37° pendant 96 heures.

c) **Lecture des résultats.**

Après centrifugation, le liquide surnageant est rejeté, et le culot recueilli est étalé sur lames porte-objet. Les frottis sont ensuite colorés par la méthode panoptique de May-Grünwald-Giemsa. Puis pour chaque dilution, on étudie deux lames au microscope avec objectif à immersion, sur chacune d'entre elles on observe 500 cellules, soit 1 000 cellules au total qui sont classées en 5 stades :

1er stade : les cellules ont l'aspect classique des petits lymphocytes.

2e stade : on observe des cellules de taille légèrement supérieure, dans lesquelles ont peut déceler un noyau plus pâle avec un nucléole ; le cytoplasme est peu abondant, légèrement basophile.

3e stade : il s'agit de grandes cellules blastiques à noyau nucléolé et à cytoplasme hyperbasophile.

4e stade : les cellules sont très volumineuses, le noyau présente une chromatine jeune et un ou plusieurs nucléoles. Le cytoplasme est abondant, fortement basophile et présente parfois quelques vacuoles.

5e stade : les cellules, de très grande taille, ont un cytoplasme hyperbasophile très fortement vacuolisé ; elles ont un aspect muriforme.

Les cellules des trois derniers tubes sont ensuite additionnées, car elles représentent les cellules ayant subi la transformation blastique de façon indiscutable, et leur pourcentage est déterminé par rapport à la population cellulaire totale.

4. — INTERPRETATION DES RESULTATS

Pour considérer qu'un résultat est positif, il est indispensable que certaines conditions soient remplies :

— Le nombre de cellules identifiées sur les préparations doit être suffisamment élevé.

— Le pourcentage de cellules transformées doit être assez grand pour avoir une valeur réelle. Le pourcentage de cellules blastiques dans un ou plusieurs tubes contenant les dilutions antigéniques doit être au moins deux fois plus élevé que celui du tube témoin, ce dernier traduisant la transformation blastique spontanée du malade.

Dans certains cas, l'interprétation est facile, et le résultat est positif ou négatif. Parfois il arrive que le résultat soit ininterprétable, deux cas peuvent se présenter : 1° on obtient une transformation blastique modérée dans tous les tubes contenant l'antigène ainsi que le témoin, on considère que le résultat est négatif. 2° le témoin présente un pourcentage de transformation blastique spontanée élevée, et la marge des pourcentages entre le témoin et les dilutions ne peut être suffisante pour rendre possible l'interprétation.

Cependant on n'observe jamais de transformation blastique spontanée élevée chez des sujets normaux ; chez un sujet ayant présenté des phénomènes d'hypersensibilité, elle pourrait correspondre : soit à une récente stimulation in vivo des lymphocytes, qui continue in vitro ; soit à la persistance dans le sérum du malade de l'allergène responsable ; soit enfin à une réactivité particulière des lymphocytes de ces sujets. Dans ces cas il serait nécessaire de refaire le test à distance de l'accident d'hypersensibilité.

Une des principales applications du test de transformation blastique des lymphocytes est le diagnostic de l'hypersensibilité médicamenteuse sous toutes ses formes. L'intérêt de ce test in vitro, en dehors de son inocuité pour le malade, est que chaque sujet est son propre témoin puisque la culture des lymphocytes est faite en présence et en l'absence de l'antigène suspecté. C'est un test délicat à réaliser, mais il est très fidèle et très sensible et il permet de déceler dans le cas de l'aspirine, une sensibilisation infra-clinique. C'est le seul test qui permette de faire la preuve de l'allergie à l'aspirine.

II. — **RESULTATS**

A. — MALADES

1. **Sujets ayant une lésion gastrique de type ulcéreuse :**

Sur 25 malades nous avons obtenu :

8 tests de transformation blastique à l'aspirine positifs.
16 tests négatifs.
1 test ininterprétable.

2. **Sujets ayant une gastrite hémorragique certaine ou probable :**

Sur 31 malades :

19 tests positifs.
7 tests négatifs.
5 ininterprétables.

B. — TEMOINS

Sur 42 témoins sains :
16 tests positifs.
19 tests négatifs.
7 ininterprétables.

Pour les 7 témoins ayant des lésions hémorragiques non déclenchées par l'aspirine : tous les tests de transformations blastiques pratiqués ont été négatifs.

Il faut noter que parmi tous ces résultats de tests de transformation blastique à l'aspirine, nous avons obtenu chez un certain nombre de sujets des taux de transformation blastique spontanée élevés. Cependant, Halpern considère que lorsque le taux de transformation spontanée est élevé, le test est ininterprétable, nous ne pouvons donc faire figurer ces cas parmi nos résultats. Nous avons donc éliminé tous les sujets ayant des taux de transformation blastique spontanée très élevés (supérieur à 10 %), et nous avons réuni nos résultats dans le tableau suivant :

	NOMBRE de Sujets	TTB +	TTB —	% de cas +
Témoins	35	16	19	45,7 %
a) Lésion type ulcère	24	8	16	33,3 %
b) Gastrite	26	19	7	73 %

Résultats des tests de transformation blastique à l'aspirine.

III. — **DISCUSSION**

1. — CHOIX DES GROUPES DE MALADES

Il nous a paru nécessaire de diviser en deux groupes notre série de malades ayant saigné après avoir absorbé de l'aspirine. En effet, l'aspirine pourrait ne pas intervenir de la même manière chez les malades porteurs d'une lésion connue et chez ceux qui avant cet accident avaient une muqueuse saine. On peut penser que dans le premier groupe, l'aspirine par son action locale abrasive sur une muqueuse déjà lésée agit comme facteur déclenchant de l'hémorragie.

Alors que lorsque l'hémorragie paraît avoir été provoquée uniquement pas l'aspirine agissant sur une muqueuse souvent saine, le mécanisme semble plus complexe : la simple action locale, ou même l'action sur l'hémostase et les plaquettes en particulier, peuvent difficilement expliquer de telles lésions, les doses d'acide acétylsalicylique absorbées par les malades étant trop faibles (1 à 2 g/j). Chez ces sujets un mécanisme d'hypersensibilité à l'aspirine pourrait intervenir, bien que nous n'ayons retrouvé dans leurs antécédents, la survenue d'aucun phénomène allergique.

D'autre part, on pourrait avec juste raison objecter que les sujets présentant une lésion de type ulcéreuse, sont susceptible d'avoir une gastrite hémorragique surajoutée, mais même si cela était ainsi dans certains cas, une différence dans les résultats de ces deux groupes ne pourrait qu'être plus significative.

2. — DISCUSSION DES RESULTATS

Il faut noter que tous les tests de transformation blastique ont été pratiqués et interprétés de la façon la plus objective possible, sans aucune connaissance pour les techniciens du diagnostic envisagé.

a) **Témoins.**

Dans ce groupe de sujets non pathologiques, nous avons eu la surprise d'obtenir 45,7 % de tests de transformation blastique à l'aspirine positifs. Ce résultat permet de dire que, pratiquement un sujet sur deux est sensibilisé à l'aspirine, et ceci ne saurait nous étonner devant l'énorme consommation de ce médicament. Nous aurions voulu pratiquer ces tests chez des malades ne consommant pas d'acide acétylsalicylique, mais nous n'avons pu en trouver qu'un seul, qui bien sûr avait ce test à l'aspirine négatif.

Le fait que beaucoup de sujets normaux présentent cette sensibilité à l'aspirine, ne veut pas dire qu'ils risquent de faire un accident d'hypersensibilité grave, car il s'agit d'une sensibilisation infra-clinique révélée par un test très sensible.

Par ailleurs, devant ce nombre élevé de résultats positifs chez les sujets témoins, nous avons cherché à savoir

si ceux-ci ne présentaient pas un terrain allergique ou des manifestations d'intolérance à l'aspirine.

Nous leur avons donc envoyé un questionnaire très précis sur ces éventualités.

Sur les réponses obtenues, nous avons pu faire quelques constatations intéressantes :

— Tous les témoins consommaient plus ou moins fréquemment de l'acide acétylsalicylique à l'occasion d'épisodes grippaux.

— Un grand nombre de sujets ayant un test de transformation blastique à l'aspirine positif, ou des taux de transformation spontanée élevés présentaient un terrain allergique (allergie alimentaire, rhinite allergique, ou rhume des foins). D'autres précisaient être sensibles à l'aspirine et saigner plus facilement lors de petits traumatismes après absorption de cette drogue. Certains accusaient des douleurs gastriques.

Quelques résultats positifs n'ont pu être expliqués, car on ne retrouve chez ces sujets aucun accident même minime après absorption d'aspirine, ni terrain particulier : dans ces cas, il s'agit probablement de sensibilisation infra-clinique dant la preuve pourrait être faite par de tests de provocation plus dangereux pour le malade, et donc proscrits.

b) **Malades.**

Dans le groupe des sujets ayant une **lésion de type ulcéreuse,** nous avons obtenu 33,3 % de tests de transformation blastique à l'aspirine positifs. Ce taux peut être comparé à celui obtenu chez les sujets témoins, et la différence n'étant pas significative, on peut dire que ces deux groupes se comportent de la même manière vis-à-vis de l'acide acétylsalicylique.

Pour des sujets ayant une **gastrite hémorragique** certaine ou probable, nous avons obtenu 73 % de tests positifs.

Pour ce résultat comparé à celui des sujets témoins le « X^2 calculé » indique une différence significative entre les deux pourcentages avec une probabilité alpha inférieur à 0,05.

Ceci nous permet de dire que ces résultats ne sont pas dus au hasard, et qu'il existe une corrélation certaine

entre la gastrite aiguë déclenchée par l'aspirine et la sensibilisation du malade à cette drogue révélée par le test.

L'aspirine se comporte comme un antigène, et on peut penser que, dans une certaine mesure, la réaction antigène-anticorps est à l'origine de la lésion hémorragique gastrique par les modifications de la muqueuse qu'elle provoque.

Hyperémie, infiltrats cellulaires et libération d'histamine aggravant la congestion muqueuse. L'acide acétylsalicylique peut ensuite intervenir par son action abrasive, même à des doses minimes, pour déterminer la lésion hémorragique sur une muqueuse déjà fragilisée par la réaction immunologique. Il semble que l'action hémorragique de l'aspirine est plus importante lorsque le contact avec la muqueuse est plus prolongé. En effet, l'acétylsalicylate de lysine qui traverse rapidement la muqueuse gastrique détermine un minimum de lésion (2), de la même manière les préparations alcalines dans lesquelles l'aspirine est sous forme ionisée, sont absorbées plus rapidement et sont moins agressives que les formes ordinaires.

Il est possible d'expliquer cette action par le fait que la rapidité d'absorption de ces préparations ne permet pas un contact suffisamment prolongé de l'aspirine avec la muqueuse gastrique pour déclencher une réaction immunitaire efficace.

Quant à l'action agressive locale des doses élevées, elle est suffisamment importante pour masquer toute réaction immunologique sur une muqueuse saine ou déjà lésée.

Conclusions Générales

Nous nous sommes proposés d'étudier un mécanisme possible des hémorragies digestives déclenchées par l'aspirine. Une revue de la littérature à ce sujet nous a permis de nous rendre compte que le rôle de l'acide acétylsalicylique dans ces lésions hémorragiques restait en partie obscur. L'action directe épithéliotytique ou certaines actions plus complexes sur l'hémostase, ou encore l'action «-Cortisone-like » de l'aspirine ne suffisent pas à expliquer tous les faits observés.

L'éventualité d'une réaction d'hypersensibilité associée à ces lésions nous a paru possible, et suivant cette idée, nous avons pratiqué des tests de transformation blastique à l'aspirine, chez des malades porteurs de lésions gastriques déclenchées par ce médicament.

Nous avons étudié deux types de malades et des sujets témoins :

— Un premier groupe de malades porteurs de lésions connues de type ulcéreux, nous a donné des résultats de transformation blastique à l'aspirine qui ne sont pas statistiquement différents de ceux observés chez les sujets témoins : 33,3 % de tests positifs dans le groupe contre 45,7 % chez les témoins.

— Par contre le deuxième groupe de malades porteurs de lésions de gastrite hémorragique essentiellement dues à l'aspirine, nous a donné avec les témoins, une différence de résultat statistiquement significative : 73 % de tests positifs pour ce groupe contre 45,7 % pour les témoins.

Il existe donc une corrélation certaine entre la sensibilisation du malade à l'aspirine et la survenue d'un accident hémorragique par gastrite aiguë provoquée par cette drogue. La réaction immunologique pourrait intervenir en modifiant la muqueuse et en la fragilisant pour lui faire subir plus intensément l'action toxique locale de l'acide acétylsalicylique.

Bien sûr ceci n'est qu'une hypothèse, la réaction d'hypersensibilité, au lieu d'être à l'origine de la lésion hémorragique, peut n'être qu'un simple phénomène d'accompagnement.

Quoi qu'il en soit, il est certain que l'aspirine est une drogue très antigénique, et la réalité de la fréquence de l'hypersensibilité associée aux lésions de gastrite hémorragiques ne fait aucun doute. Mais il ne semble pas que le conflit immunologique local puisse à lui seul déterminer une lésion hémorragique, l'aspirine devant intervenir par son action agressive directe. De plus tous les facteurs déjà évoqués (facteur nerveux, infectieux, carentiel) peuvent se trouver associés à ce mécanisme d'hypersensibilité médicamenteuse pour aggraver la réaction locale et les phénomènes hémorragiques. Il paraît difficile d'expliques les lésions aiguës de la muqueuse gastrique survenant après aspirine, par un seul de ces mécanismes, il semble que dans la majorité des cas, plusieurs éléments sont réunis et agissent de façon concomitante.

VU : Le Président du Jury.

Bibliographie

Première partie

1 — ALVAREZ (A.S.), and SUMMERSKILL (W.H.J.). — Gastrointestinal hemorrhage and salicylates. *Lancet,* 1958, II, 920.

2 — ARON (E.), DELBARRE (B.), JANKOWSKI (J.M.) — L'aspirine soluble et injectable (acétylsalicylate de lysine). *Arch. Mal. App. Digest,* 1970, 59, 573.

3 — BALI (J.P.), BALMES (J.L.), BAILLAT (X.). — Influence de l'aspirine sur l'activité métabolique des ARN des cellules gastriques et hépatiques de souris. *Biol. et Gastroent.* 1970, I, 5, 12.

4 — BEEKEN (W.L.). — Effect of five salicylate containing compounds upon loss of chromium-labeled erythrocytes from the gastrointestinal tract of normal man. *Gut.* 1968, 9, 475-479.

5 — BERTRAND (J.). — Contribution à l'étude des hémorragies dites essentielles de la muqueuse gastrique. Thèse Toulouse (1965).

6 — BLAMOUTIER (P.). — Allergie à l'aspirine. Hémorragies gastriques précédant l'apparition d'asthme, d'urticaire, ou d'œdème de Quincke. *Sem. Hôp. Paris,* 1960, 2.

7 — BROWN (R.K.), and MITCHELL (N.). — The influence of some of the Salicyl compound (and alcool beverage) on the natural history of peptic ulcers. *Gastroenterology,* 1957, 33, 770.

8 — CARAVATI (C.M.) and COSGROVE (E.F.). — Salycylate toxicity : probable méchanism of its action. *Ann. Int. Med.,* 1946, 24, 638.

9 — CHEVALLIER (R.). — Les hémorragies gastriques. Etudes gastroscopiques. *Lyon Médical,* 1937, 169.

10 — COOKE (A.R.) and HUNT (J.N.). — Absorption of acetylsalicylic acide from unbuffered and buffered gastric contents. *Am. J. Digest. Diseases.* 1970, 15, 2.

11 — COOKE (A.R.), GOULSTON (K.). — Failure of intraveinous aspirin to increase gastrointestinal blood loss. *Brit. M.J* 1969, 3, 330-332.

12 — COX (H.T.), POLLER (L.), THOMSON (J.M.). — Gastric fibrinolysis. *Lancet,* 1967, I, 1300.

13 — CROFT (D.N.), WOOD (P.H.N.). — Gastric mucosa and sensibility to occult gastrointestinal bleeding caused by aspirin. *Brit. Med. J.,* 1967, I, 137-141.

14 — CRONHEIM (G.), KING (J.) and HYDER (N.). — Effect of salicylic acid and similar compounds on the adrenal pituitary system. *Proc. soc. Exp. Biol. Med.,* 1952, 80, 51.

15 — DAVENPORT (H.W.). — Salicylate damage to the gastric mucosal barrier. *New England J. M.,* 1967, 276, 23.

16 — DOUTHWAITE (A.H.), and LINTOTT (G.A.M.). — Gastroscopic observation of effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet,* 1938, II, 1222.

17 — DOUTHWAITE (A.H.). — Effect of aspirin on the stomach. *Lancet,* 1954, II, 917.

18 — DUGGAN (J.M.) and CHAPMAN (B.L.). — The incidence of aspirin ingestion in patients with pepticuleer. *Med J. Australia,* 1970, 1, 797.

19 — DUGGAN (J.M.). — Gastrointestinal hemorrhage, gastric ulcer and aspirin. *Aust. Ann. Med.,* 1970, 19.

20 — GOULSTON (K.), COOKE (A.R.). — Alcool, aspirin and gastrointestinal bleeding. *Brit. M. J.,* 1968, 4, 664-665.

21 — GROSSMAN (M.I.), MATSUMOTO (U.K.) and LICHTER (R.J.). — Fecal blood loss produced by oral and intravenous administration of various salicylates. *Gastroenterology,* 1961, 40, 383.

22 — GYORY (A.Z.) and STIEL (J.M.). — Effect of particule size on aspirin-induced gastrointestinal bleeding. *Lancet,* 1968, II.

23 — HURST (A.) and LINTOTT (G.A.M.). — Aspirin hematemesis, clinical and gastroscopic study. *Guy's Hosp. Rep.,* 1939, 89, 173.

24 — HURST (A.). — Aspirin and gastric hemorrhage. *Brit. M. J.,* 1943, I, 768.

25 — JENNINGS (G.H.). — Causal influences in hematemesis and melaena. *Gut* (1965), 6, I.

26 — JOHANSSON (H.) and LINDQUIST (B.). — Anti-inflammatory drugs and gastric mucus. *Scand. J. Gastroent.,* 1971, 6, 2.

27 — JOHN (D.J.B.S.T.), MAC DERMOTT (F.T.). — Influence of achlorhydria on aspirin-induced occult gastrointestinal blood loss : studies in Addisonian pernicious anemie. *Brit. M. J.,* 1970, 2, 450-452.

28 — KUIPER (D.H.), OVERHOLT (B.F.), FALL (D.J.) and POLLARD (H.M.). — Gastroscopic findings and fecal blood loss following aspirin administration. *Am. J. Digest. Diseases,* 1969, 14.

29 — LANGE (H.F.). — Salicylates and gastric hemorrhage. *Gastroenterology,* 1957, 33, 770.

30 — LANGMAN (M.J.S.). — Epidemiological evidence for the association of aspirin and acute gastrointestinal bleeding. *Gut.,* 1970, II, 627-634.

31 — LANGMAN (M.J.S.), HUNSKY (J.H.), DRURY (R.A.B.) and AVERY JONES (F.). — The gastric mucosa in radiologically negative acute gastrointestinal bleeding. *Gut.* 1964, 5, 550.

32 — LANGMANN (M.J.S.). — The seasonal incidence of bleeding from the upper gastrointestinal tract. *Gut.* 1964, 5, 142.

33 — LARRIEU (M.J.) et MARCEL (G.A.). — Modifications de l'hémostase d'origine médicamenteuse. *Rev. du Prat.*, 1971, 21, 1397.

34 — LEVRAT (M.) et LAMBERT (R.). — Hémorragies digestives et ulcères gastroduodenaux déclenchés par l'aspirine. *Presse Méd.*, 1958, 66, 87.

35 — LEVRAT (M.) et MARTIN (F.). — Les gastrites médicamenteuses et alcooliques. *Rev. du Prat.*, 1969, 19, 2615.

36 — MARTIN (A.), MOLINE (J.), THOUVENOT (J.) et ECARLAT (B.). — Hématémèse provoquée par l'aspirine. *Ann. Gastroent. Hép.*, 1970, 6, 6, 497-505.

37 — MENGUY (R.) and MASTER (Y.F.). — Effect of aspirin ou gastric mucous secretion. *Surg. Gynec. Obstet.* janv. 1965.

38 — MENGUY (R.). — Gastric mucosal injury by aspirin. *Gastroenterology*, 1966, 51, 3.

39 — MONDHIRY (H. AL.), MARCUS (A.J.) and SPAET (T.H.). — On the mechanism of platelet fonction inhibition by acetylsalicylic acid. *Soc. Exp. Biol. Med.*, 1970, 133, 2.

40 — MUIR (A.) and COSSAR (I.A.). — Aspirin and ulcer. *Brit M. J.*, 1955, 2, 7.

41 — OVERHOLT (B.F.) and POLLARD (H.M.). — Acetyl salicylic acid and ionic fluxes across the gastric mucosa of man. *Gastroenterology*, 1968, 54, 4.

42 — PARRY (B.J.), WOOD (P.H.N.). — Relation ship between aspirin taking and gastro-duodenal hemorrhage. *Gut.*, 1967, 8, 301.

43 — PAUL (W.D.). — Effect of acetylsalicylic acid (aspirin) on gastric mucosa. Gastroscopic Study. *J. Iowa M. Soc.*, 1940, 33, 155.

44 — POLLARD (H.L.) et STUART (G.J.). — Reproduction expérimentale de l'allergie gastrique chez les êtres humains, observations dirigées concernant la muqueuse. *J. Allergy*, 1942, 13, 467.

45 — QUICK (A.J.) and CLISCERI (L.). — Influence of acetylsalicylic acid and salicylamide on the coagulation of blood. *J. Pharmacology*, 1970, 128, 95-98.

46 — ROTH (J.), VALDES-DAPENA (A.), PRACHA PIESES and BUCHMAN (E.). - Topical action of salicylates in gastrointestinal erosion and hemorrhage. *Gastroenterology*, 1963, 44, 2.

47 — RUSSEL (R.I.), WILLIAMSON (J.M.), GOLDBERG (A.), WARES (E.). — Ascorbic acid levels in leucocytes of patients with gastrointestinal hemorrahge. *Lancet*, septembre 1968, 603.

48 — RUSSEL (R.I.), GOLDBERG (A.). — Effect of aspirin on the gastric mucosa of guineapig on a scorbutogenic diet. *Lancet*, sept., 1968, 606.

49 — RUSSEL (R.I.), GOLDBERG (A.). — The effect of buffered and unbuffered aspirin in gastricc pH mesured by a pH sensitive telemetering capsule. *Scand. J. Gastroent.*, 1970, 5, 675.

50 — SARLES (H.), GAUTHIER (A.P.). — L'allergie digestive. *Masson*, Paris, 1961.

51 — SCHNEIDER (E.M.). — Aspirin as a gastric irritant. *Gastroenterology,* 1957, 33, 616.

52 — STUBBE (L.T.F.L.). — Occult blood in feces after administration of aspirin. *Brit. M. J.,* 1958, 2, 1062.

53 — STUBBE (L.T.F.L.), PIETERSEN (J.H.) and VAN HEULEN (C.). — Aspirin preparation and their nocives effect on the gastrointestinal tract. *Brit. M.J. Marsch,* 1962, 675.

54 — WALMAN (H.B.), PARRY (D.J.), COGHILL (N.F.). — Lesions associated with gastroinstestinal hemorrhage, in relation to aspirine intake. *Brit. M.J.,* 1963, 4, 661-663.

55 — WARTHIN (T.A.). — Gastrointestinal bleeding. *Disease a Month,* 1954, I.

56 — WEISS (A.), PITMAN (E.R.), GRAHAM (E.C.). — Aspirin and gastric bleeding. *Am. J. M.,* 1961, 31, 266.

57 — WINKELMAN (E.I.) and SUMMERSKILL (W.H.J.). — Gastric secretion in relation to gastrointestinal bleeding from salicylate compounds. *Gastroenterology,* 1961, 40-56.

58 — WOLF (S.) and WOLFF (H.G.). — Human gastric fonction, *Oxfort University Press,* London, 1943.

59 — WOOD (P.H.N.), HARVEY-SMITH (E.A.) and DIXON (A.ST.J.). — Salicylats and gastrointestinal bleeding. *Brit. M. J.-Marsch,* 1962, 669.

60 — ZUCKER (M.B.) and PETERSON (J.). — Effect of acetylsalicylic acid, other nonsteroidal anti-inflammatory agents and dipyridamole on humain blood platelets. *J. Lab. and Clin. Med.,* 1970, 75, 1.

Deuxième partie

61 — ABOU (P.). — Contribution à l'étude de l'état immunitaire au cours du cancer bronchique primitif. Thèse Toulouse, 1970.

62 — COLOMBIES (P.), DUCOS (J.), OHAYON (E.) et KESSOUS (A.). — Etude de la réactivité à la phytohémagglutinine des lymphocytes de nouveau-né. *Soc Françaises d'Immunologie,* p. 868.

63 — DUCOS (J.), COLOMBIES (P.), SALLES-MOURLAK (A.). — Influence du volume total du milieu de culture et de sa concentration en portéines humaines sur la transformation blastique des lymphocytes humains. C. R. Séances de la *Soc. Biol,* 1967, 161, 6, 1452.

64 — DUCOS (J.), COLOMBIES (P.) et OHAYON (E.). — Notre expérience dans le domaine du test de transformation blastique. *Rev. de Transfusion Sang.,* 1969, 13, 2.

65 — DUCOS (J.), COLOMBIES (P.), OHAYON (E.). — Administration orale de vaccin antipoliomyélitique. Réaction d'hypersensibilité conséquente. Intérêt du TTL pour le diagnostic étiologique. *Presse Médicale,* 1968, 76, 49, 2347.

66 — DUCOS (J.), MIGUERES (J.), COLOMBIES (P.), KESSOUS (A.), POUJOULET (N.). — Lymphocyte response to PHA in patients with lung cancer. *Lancet,* 1970, I, 7656.

67 — DUCOS (J.), PLANQUES (J.), BOLLINELLI (R.), PUJOL, PACZUZYNSKI. Un cas d'allergie à la streptomycine. Valeur du test de la transformation lymphoblastique in vitro des lymphocytes sanguins. *Rev. Méd. Toulouse,* 4, 2, 212, 1968.

68 — DUCOS (J.), COLOMBIES (P.). — Le test de transformation blastique des lymphocytes (TTB) en pratique hospitalière. *Rev. des C.H.U.* 12, mars-avril 1970.

69 — HALPERN (B.N.), KY (N.T.), AMACHE (N.), HALPERN (G.). — Le test de la transformation lymphoblastique et ses applications actuelles. *Med. Int.* fév. 1969, 4.

70 — HALPERN (B.N.). — Test aux lymphocytes en allergologie. *Med. et Hyg.,* 1967, 18, I, 55.

71 — HALPERN (B.N.), KY (N.T.), AMACHE (N.), LAGRUE (G.), HAZARD (J.). Diagnostic de l'alergie médicamenteuse « in vitro ». Utilisation du test de transformation lymphoblastique (TTL). *Presse Médicale,* 1967, 75, 10.

72 — PEARMAIN (G.), LYCETTE (R.R.), FITZGERALD (P.H.). — Tuberculin induced mitosis in peripheral blood leucotytes. *Lancet Marsch,* 23, 1963.

73 — RUFFIE (J.), COLOMBIES (P.), DUCOS (J.), et KESSOUS (A.). — Réactivité comparée in vitro des lymphocytes de l'homme et de quelques primates non hominiens. C.R. Séances *Soc. Biol.* 1969, 163, 12.

74 — RUFFIE (J.), COLOMBIES (P.), DUCOS (J.). — Anomalies nucléaires apparaissant après stimulation par la phytohémagglutinine au niveau de lymphocytes de Babouins Papio papio soumis à une injection de diethylamide de l'acide lysergique (LSD). C.R. *Acad. Sc. Paris,* janv. 1970, 270, 644-647.

TABLE DES MATIÈRES

PLAN 13
INTRODUCTION 15

PREMIERE PARTIE

Les hémorragies déclenchées par l'aspirine .. 17
Rappel historique 19

I. — FREQUENCE DES HEMORRAGIES DUES A L'ASPIRINE

A. — Méthodologie 21
B. — Les faits observés 22
C. — Conclusion 25

II. — LES LESIONS DUES A L'ASPIRINE ET LEUR SPECIFICITE

A. — Les réactions locales 25
B. — Les réactions générales 28
C. — Spécificité des lésions 29

III. — ROLE DE L'ASPIRINE

A. — Présentation et mode d'administration 30
B. — Mécanisme d'action de l'aspirine 35
CONCLUSION 41

DEUXIEME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE

INTRODUCTION 45

I. — MOYENS D'ETUDE

A. — Malades et témoins 50

B. — Le test de transformation blastique des lymphocytes 52

II. — LES RESULTATS

A. — Malades 56

B. — Témoins 56

III. — DISCUSSION

CONCLUSIONS GENERALES 61

BIBLIOGRAPHIE 63

TABLE DES MATIERES 69